

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 105

HEPATITE VIRALE E ACTUALITES
EPIDEMIOLOGIQUES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES
AU MAROC ET DANS LE MONDE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Zakaria ILOUGHMANE

Né le 26 Septembre 1989 à Marrakech

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat
De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Femme enceinte – Hépatite fulminante – Hépatite virale E – Orofécale –
Vaccin.

JURY

Mr. M. ZOUHDI Professeur de Microbiologie		PRESIDENT
Mme. S. EL HAMZAOUI Professeur de Microbiologie		RAPPORTEUR
Mr. A. GAOUZI Professeur de Pédiatrie	}	JUGES
Mr. Y. SEKHSOKH Professeur de Microbiologie		
Mr. A. LAATIRIS Professeur de Pharmacie Galénique		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines</i>	Professeur Mohammed AHALLAT
<i>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Taoufiq DAKKA
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Jamal TAOUFIK
<i>Secrétaire Général</i>	: Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *

Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie

(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUMI Sarra

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Anesthésie Réanimation

Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Médecine interne

Pr. AGDR Aomar*

Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Chirurgie Générale

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*

Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le

Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015



Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI



*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major
Général des Forces Armées Royales.*

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale.

Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A

*SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN*



Que Dieu le garde

A

*Son Altesse Royale le Prince Moulay RACHID,
Que dieu le protège*



A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée
ARROUB BOUCHAIB

Inspecteur général des Forces Armées Royales

En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération et sincère admiration

A

Monsieur le Médecin Général de brigade

A.EL MOUDEN

Professeur de traumatologie.

Inspecteur du service de santé des forces armées royales.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

M. Abdelkarim MAHMOUDI

Professeur de d'Anesthésie-Réanimation

Directeur de l'HMIMV-Rabat.

En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Hachemi L'Kassmi

Professeur en biologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

ISMAILI Hassan

Professeur de traumatologie Orthopédie

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID

Professeur de cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de l'E.R.M.I.M

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

*A la mémoire de mon père,
symbole de sagesse et de bonté.*

*Ton image et ton sourire étaient et resterons toujours
devant mes yeux.*

*J'aurais tant souhaité t'avoir à mes côtés,
mais Dieu en a voulu autrement.*

Que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme

A ma très chère mère Fatima RMAITI

*Aucune expression, aussi élaborées qu'elles soient,
ne pourrait traduire ma profonde gratitude
et ma reconnaissance pour toutes ces années,
tant de sacrifices et dévouement .*

Vous êtes symbole de bonté, de courage et de responsabilité.

Que Dieu vous donne bonne santé et longue vie

A Mon frère Abdellah

et mes sœurs Zineb et Asma :

*L'amour que je vous porte est sans égal,
votre soutien et vos encouragements
ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Je vous dédie ce travail avec la plus grande
reconnaissance, et la profonde affection.*

*Que dieu vous protège et vous assure
une bonne santé et une longue et heureuse vie.*

*A mon grand-père, mes oncles, mes tantes,
mes cousins et cousines*

*Veillez tous, chacun avec son nom, trouver
dans ce travail l'expression de ma reconnaissance,
ma gratitude et mon respect le plus profond,
en réponse de votre sympathie, gentillesse, votre aide
et l'aimabilité avec laquelle vous m'avez entourés.*

*Puisse Dieu vous garder en bonne santé,
et vous prêter longue vie pleine de bonheur et de succès.*

A tous mes amis :

*En souvenir des moments agréables passés ensemble,
veuillez trouver dans ce travail l'expression
de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux
avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé*

Remerciements



A mon maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur MIMOUNE ZOUHDI
Professeur de Microbiologie
Au CHU Ibn Sina

*Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter
la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions
de la confiance que vous avez bien voulu témoigner.*

*Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants
et de profiter de l'étendue de votre savoir.*

Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude.

*Vos remarquables qualités humaines et professionnelles
ont toujours suscité notre profonde admiration.*

*Nous vous prions de trouver dans ce travail
le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance
de nos sentiments respectueux.*

*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse :
le colonel médecin SAKINA EL HAMZAOUI
Professeur de Bactériologie A l'HMIMV :*

*Aimable et toujours souriante tel était ton accueil
chère professeur, à chaque occasion que je me présentais
pour corriger ma rédaction, toutes formes de politesse
et de remerciement ne seraient suffisantes pour exprimer
ma reconnaissance et gratitude envers toi,
je vais te dire tout simplement merci d'avoir accepté
de diriger ce travail, merci d'avoir partagé cette épreuve avec moi,
merci de m'avoir fait découvrir et aimer
ton métier de bactériologiste.*

A notre Maître et Juge de thèse :

Professeur AHMED GAOUZI,

Professeur de Pédiatrie

*Nous avons été touchés par la bienveillance
et la cordialité de votre accueil.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

Notre Maître et Juge de thèse :
Professeur ABDELKADIR LAATIRIS ,
Professeur de Pharmacie Galénique

*Nous sommes très heureux de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer
notre admiration de votre grande compétence professionnelle
et de votre généreuse sympathie.*

*Soyez assuré de notre reconnaissance
et notre profond respect*

Notre Maître et Juge de thèse :

Professeur YASSINE SEKHSOKH,

Professeur de Microbiologie

*Nous avons toujours apprécié votre gentillesse,
votre patience et votre savoir faire.*

*Nous vous remercions d'avoir accepté de juger travail,
et nous vous exprimons notre profonde gratitude,
et notre grande estime.*

*Veillez accepter dans ce travail, le témoignage
de notre sincère respect et de notre profonde reconnaissance.*

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	2
II. HISTORIQUE	5
III .EPIDEMIOLOGIE	8
III.1 Virus de l'hépatite E.....	8
III. 1.1. Structure	8
III.1.1.1. Description	8
III. 1.1.2. Génome :.....	11
III.1.1.3. Classification :.....	14
III.1.1.4. Les différents génotypes et sous-types.....	14
III.1.2. Multiplication.....	18
III.1.3. Résistance et survie du virus dans l'environnement.....	20
III.1.3.1. Température	20
III.1.3.2. Agents physiques et chimiques.....	20
III.1.4. Détection du virus dans l'environnement	21
III.1.4.1. Inoculation à un hôte sensible.....	21
III.1.4.2.Culture cellulaire.....	23
III.1.4.3. RT-PCR	24
III.1.4.4. Méthodes immunologiques.....	25
III.1.4.5. Microscopie électronique	25

III.2 Cycle du virus	26
III.2.1 Réservoir du virus	26
III.2.2 Modes de transmissions.....	27
III.2.2.1. Transmission oro-fécale	27
III.2.2.2. Transmission mère-enfant	29
III.2.2.3. Transmission parentérale.....	29
III.2.3- Réceptivité	29
III.2.4 Personnes à risque	30
III.3 Distribution des cas dans le monde.....	30
III.3.1 Selon la géographie	30
III.3.2 selon le sexe	33
III.3.3 Selon l'âge	34
III.4 situation au Maroc	34
IV. PATHOGENESE D'UNE INFECTION PAR LE VHE :	37
IV.1. Physiopathologie	37
IV.2. Origine et aspect des lésions.....	37
IV.3. Apparition des différents marqueurs.....	40
V. DIAGNOSTIC POSITIF DU VHE	43
V.1. Clinique	43
V.1.1. Différentes formes d'hépatite E :.....	43
V.1.1.1. Formes asymptomatiques, ou paucisymptomatiques	44
V.1.1.2. Formes aiguës.....	44
V.1.1.3. Formes fulminantes	45
V.1.2. Cas de la femme enceinte et du nouveau-né	46
V.1.3. Passage à la chronicité :.....	46

V.2. Diagnostic paraclinique	47
V.2.1.Explorations fonctionnelles hépatiques :.....	47
V.2.2.Examens hématologiques	48
V.2.3.Anatomie pathologique :	48
V.2.4. Diagnostic direct : la RT-PCR	50
V.2.5. Diagnostic indirect	50
V.2.5.1. Détection des IgG et des IgM :	50
V.2.5.2. Test d'avidité.....	52
V.2.5.3. Algorithme diagnostique pour l'hépatite E :	52
VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	56
VII. TRAITEMENT ET PREVENTION	58
VII.1. Prophylaxie.....	58
VII.1.1. Mesures collectives.....	58
VII.1.2. Mesures individuelles	59
VII.2.Traitement	60
VII.2.1. Mesures non spécifiques	60
VII.2.2. Traitement antiviral.....	60
VII.2.2.1. Interféron- α	61
VII.2.2.2. Ribavirine	61
VII.3. Vaccin.....	63
VIII. CONCLUSION	67
RESUMES	69
BIBLIOGRAPHIE	73

LISTE DES FIGURES :

- Figure 1** : résumé des caractéristiques du virus de l'HVE
- Figure 2** : virus de l'hépatite E en microscopie électronique
- Figure 3** : Morphologie du VHE obtenue par reconstruction informatique
- Figure 4** : Différents domaines du génome du virus de l'hépatite E
- Figure 5** : Arbre phylogénétique des virus de l'hépatite E établi à partir de l'analyse de 470 paires de bases de la région ORF1 du VHE
- Figure 6** : Arbre phylogénétique établi à partir de l'analyse de 189 paires de bases de la région ORF2 du VHE
- Figure 7** : Réplication du virus de l'hépatite E
- Figure 8** : Représentation schématique de l'infection par le VHE chez le porc
- Figures 9 et 10** : Fleuve du Gange en inde
- Figure 11** : épidémie d'hépatite E dans le camp de Yida - Soudan du Sud
- Figure 12** : Répartition géographique de l'hépatite virale E dans le monde
- Figure 13** : Biopsie du foie, prolifération cholangiolaire et infiltrat inflammatoire
- Figure 14** : Biopsie du foie, ballonnisation et corps acidophiles
- Figure 15** : Apparition des différents marqueurs de l'infection par le VHE en fonction du temps
- Figure 16** : Différentes voies possibles du développement d'une hépatite
- Figure 17** : Hépatite aigue habituelle biopsie du foie
- Figure 18** : Dosage d'un anticorps par la technique Elisa en sandwich
- Figure 19** : Algorithme diagnostique pour l'hépatite E
- Figure 20** : vaccin de l'hépatite E développé par la société chinoise
- Figures 21 et 22** : campagne de sensibilisation menée en TCHAD en 2009 par l'université de BARCELONE sur les risques de l'HVE

LISTE DES ABREVIATIONS :

CNR	: Centre national français de recherche
DCI	: Dénomination commune internationale
GSK	: Glaxo-Smith-Kline
HVA	: Hépatite virale A
HVB	: Hépatite virale B
HVC	: Hépatite virale C
HVD	: Hépatite virale D
HVE	: Hépatite virale E
HVG	: Hépatite virale G
Kb	: Kilobase
KDa	: Kilodalton
NM	: Nanomètre
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORF	: Open Reading Frame (cadre de lecture ouvert)
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RT-P CR	: Real-time Polymerase Chain Reaction
S	: Svedberg (unité de mesure du taux de sédimentation)
VHE	: Virus de l'hépatite E



Introduction

I. INTRODUCTION :

Les hépatites virales constituent un véritable problème de santé publique à travers le monde. [1]

Elles se définissent comme un ensemble de maladies dues à des virus dont la cible exclusive est l'hépatocyte. Cette définition écarte certaines pathologies où l'infection hépatocytaire n'est pas exclusive ou n'est que très occasionnelle, telles les infections liées à la famille des herpesviridae.

A, B, C, D, E... ces différentes lettres représentent chacune un virus bien identifié pour lequel l'implication de l'hépatite chez l'homme a été formellement établie. Ces lettres associées à « H » (hépatitis ou hépatite) et « V » (virus) forment les acronymes VHA, VHB, VHC, VHD et VHE. D'autres virus ont été mis en évidence grâce à la biologie moléculaire comme (VHG), mais leur rôle hépatotrope n'est pas clairement démontré.

Si l'attention des chercheurs est plutôt focalisée sur les virus A, B ou C (potentiellement plus dangereux), la recherche sur le VHE est resté relativement confidentielle, sans doute parce que la maladie touche principalement les pays en voie de développement et qu'elle est bénigne dans la majorité des cas.

Le VHE est pourtant un virus original, tant sur le plan de ses caractéristiques virologiques que de son épidémiologie ou de son pouvoir pathogène surtout chez la femme enceinte.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que le VHE est aujourd'hui la cause la plus fréquente d'hépatite aigue chez l'adulte dans les pays en voie de développement. [1.2]

Les objectifs de notre travail s'articulent autour des points suivants :

- Déterminer la fréquence de l'HVE au Maroc et dans le monde.
- Appliquer les nouveaux marqueurs biologiques pour le diagnostic rapide en cas d'infection.
- Insister sur l'application adéquate de la prévention.



Historique

II. HISTORIQUE :

Des épidémies de “jaunisse” ont été rapportées depuis plusieurs siècles, affectant en particulier les armées en campagne, d’où leur nom de jaunisse des camps. A partir de la deuxième guerre mondiale, deux entités différentes sur le plan épidémiologique ont été identifiées, l’hépatite sérique et l’hépatite épidémique.

Les termes d’hépatite A et d’hépatite B sont Introduits par MAC CALLUM en 1947. En 1961, BLUMBERG décrit l’antigène Australia qui sera associé à l’hépatite sérique en 1967. En 1973, le virus de l’hépatite A (VHA) est observé pour la première fois dans les selles de sujets infectés. La culture du VHA sur lignées cellulaires, obtenue en 1979, aboutit en 1992 à la commercialisation du vaccin contre l’hépatite A.

Après la mise au point de tests sérologiques fiables permettant le diagnostic des hépatites virales B, puis A, il devint évident que d’autres virus étaient responsables d’atteintes hépatiques. Ces maladies furent regroupées en 1974-1975 par PRINCE et FEINSTONE sous le label d’hépatites non-A, non-B.

Elles constituaient un diagnostic d’exclusion. Ces hépatites non-A, non-B recouvraient également deux entités épidémiologiquement et cliniquement distinctes :

- Les hépatites non-A, non-B transmises par voie parentérale, post-transfusionnelle, rattachées en 1989 au virus C,

- Les hépatites non-A, non-B transmises par voie entérale, encore appelées hépatites à transmission hydrique ou hépatites épidémiques non-A, non-B.

La nature virale de cette dernière variété d'hépatite et le mode orofécal de la contamination ont été prouvés par BALAYAN en 1983. Il fut le premier à observer en microscopie électronique des particules d'allure virale dans les selles, agglutinées par des sérums de convalescents. Il réussit à transmettre le virus à des singes macaques. Les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'identifier en 1990 l'agent responsable : le virus de l'hépatite E (VHE). [3.4]



Epidémiologique

III .EPIDEMIOLOGIE :

Le VHE est un virus original, sur tous les plans : caractéristiques virologiques, épidémiologiques et pouvoir pathogène essentiellement chez la femme enceinte.

III.1 Virus de l'hépatite E :

III. 1.1. Structure :

III.1.1.1. Description :

C'est un virus non enveloppé à ARN monocaténaire de 7,2 à 7,5 kb. Il possède une capsidie icosaédrique de 27 à 34 nm de diamètre (figure 1), constituée par une seule protéine de 660 acides aminés, associée en 60 exemplaires.

Le VHE possède un coefficient de sédimentation de 183 S. Sa densité en gradient de tartrate de potassium / glycérol est de 1,29 g/cm³ et de 1,35 à

1,40g/cm³ en gradient de chlorure de césium.

En microscopie électronique il présente une forme sphérique avec des spicules et des indentations (figure 2).

La capsidie joue un rôle protecteur pour l'ARN et permet la liaison du virus avec un récepteur spécifique de la cellule hôte. [5 .6.7.8]

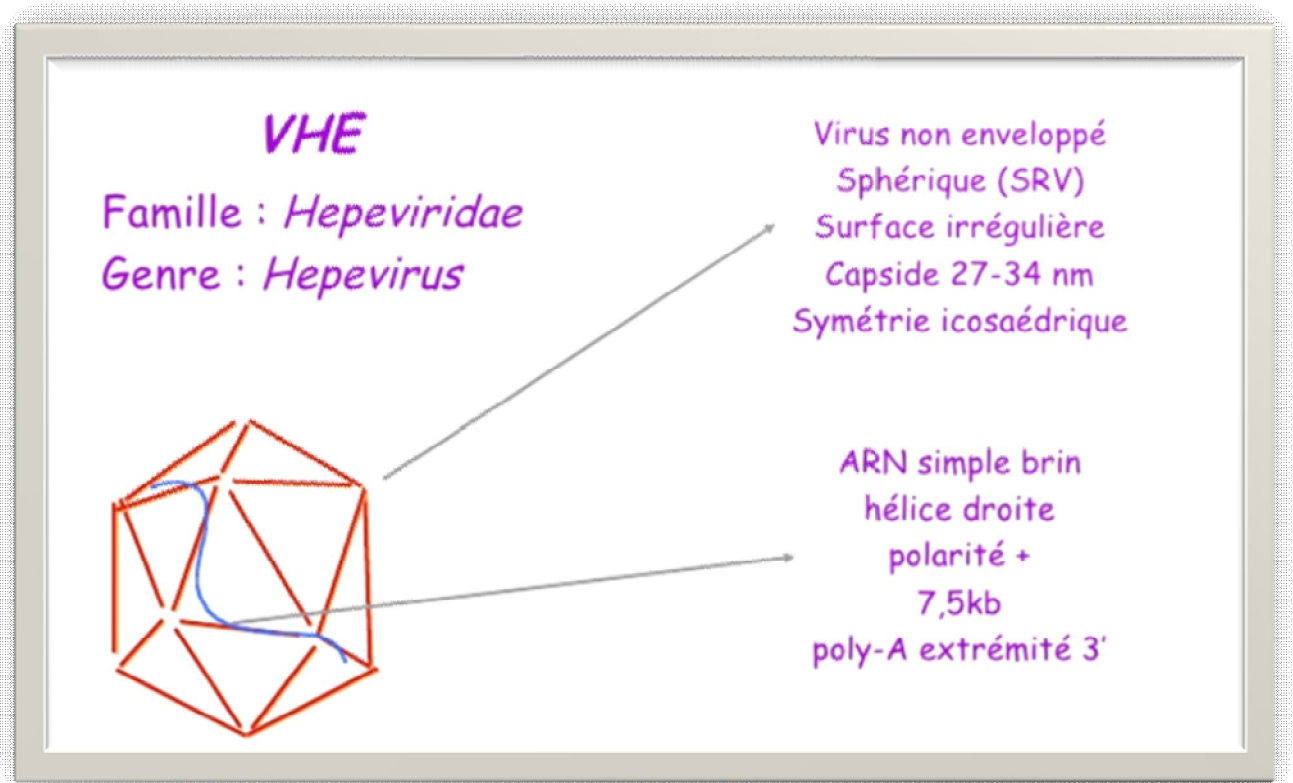


Fig. 1 Résumé des caractéristiques du VHE,
virus à ARN, non enveloppé à symétrie icosaédrique. [57]

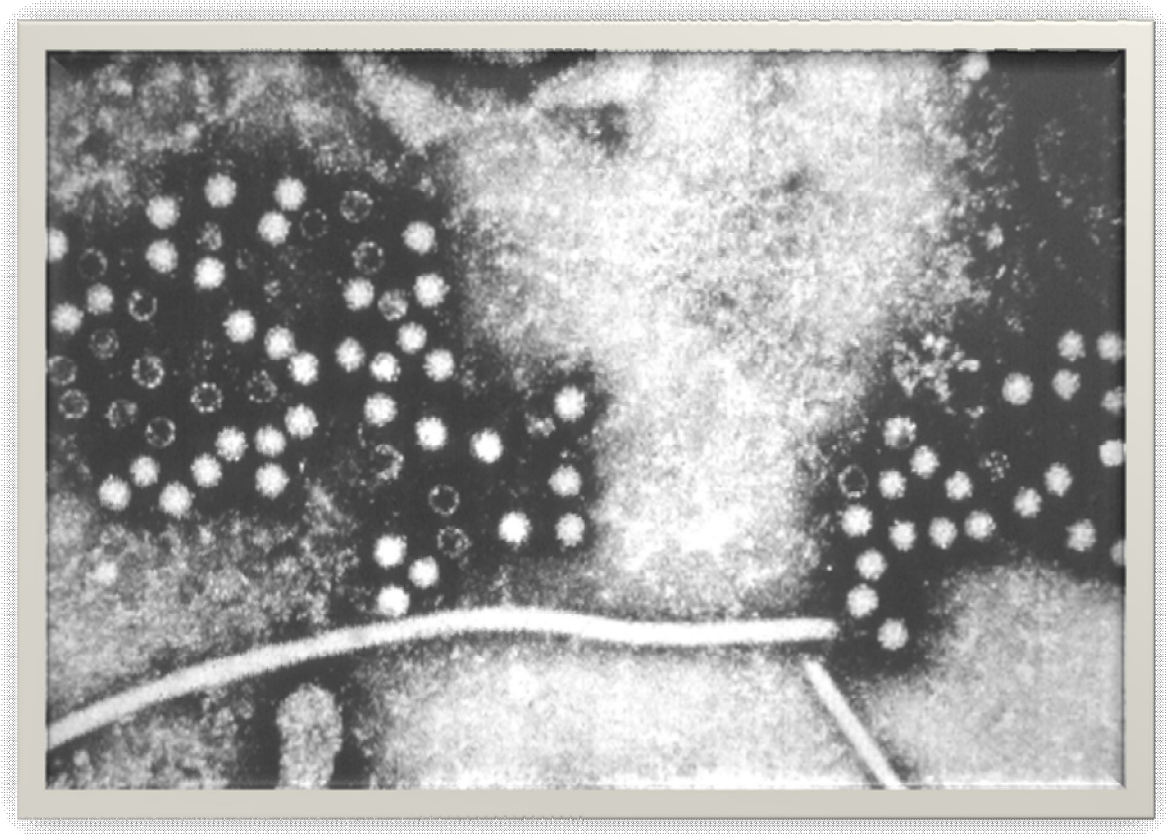


Fig 2 Virus de l'hépatite E en immunomicroscopie électronique

Les particules virales ont été agrégées avec un anti-sérum convalescent

Coloration négative à l'acide phosphotungstique; x163 300 [58]

La structure du VHE a pu être modélisée par informatique (figure 3). Cette présentation permet en particulier de montrer les spicules et les indentations et de faire une synthèse des différentes caractéristiques du VHE.

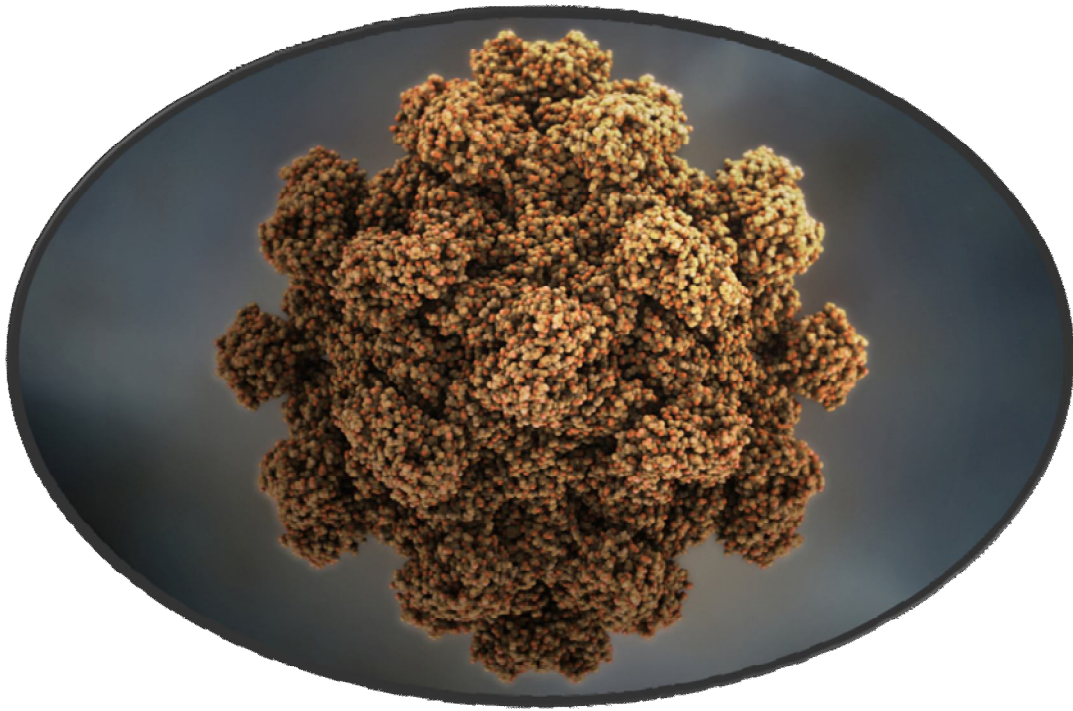


Fig 3 Morphologie du VHE obtenue par reconstruction informatique

Modélisation du VHE en 3D [59]

III. 1.1.2. Génome :

Le VHE est un virus possédant un ARN de 7,2 à 7,5 kb. Les séquences sont connues, disponibles sur Internet via Genbank, sous le numéro L08816 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/L08816.1>).

Le génome est divisé en 3 cadres de lecture, partiellement chevauchants (figure 4) : ORF 1, ORF 2 et ORF 3.

- ORF 1 code une protéine de 186 kDa qui sera ensuite clivée en plusieurs protéines non structurales de l'extrémité 5' à 3' :
 - Une méthyltransférase
 - Un domaine Y de fonction encore inconnue □ une région riche en Proline, qui contient une partie hypervariable
 - Une protéase de type papainlike protéase
 - Un domaine X de fonction toujours inconnue
 - Une ARN hélicase
 - Et enfin une ARN polymérase
- ORF 2 code la protéine de la capsid, mesurant 660 acides aminés et qui est glycosylée.
- ORF 3 code une protéine de 123 résidus d'acides aminés dont le rôle est encore inconnu, mais qui pourrait servir à l'ancrage au cytosquelette des hépatocytes, jouer un rôle dans des fonctions d'assemblage de la nucléocapside ou encore réguler la réplication virale. Toutes ces protéines ont des propriétés antigéniques. [7.9]

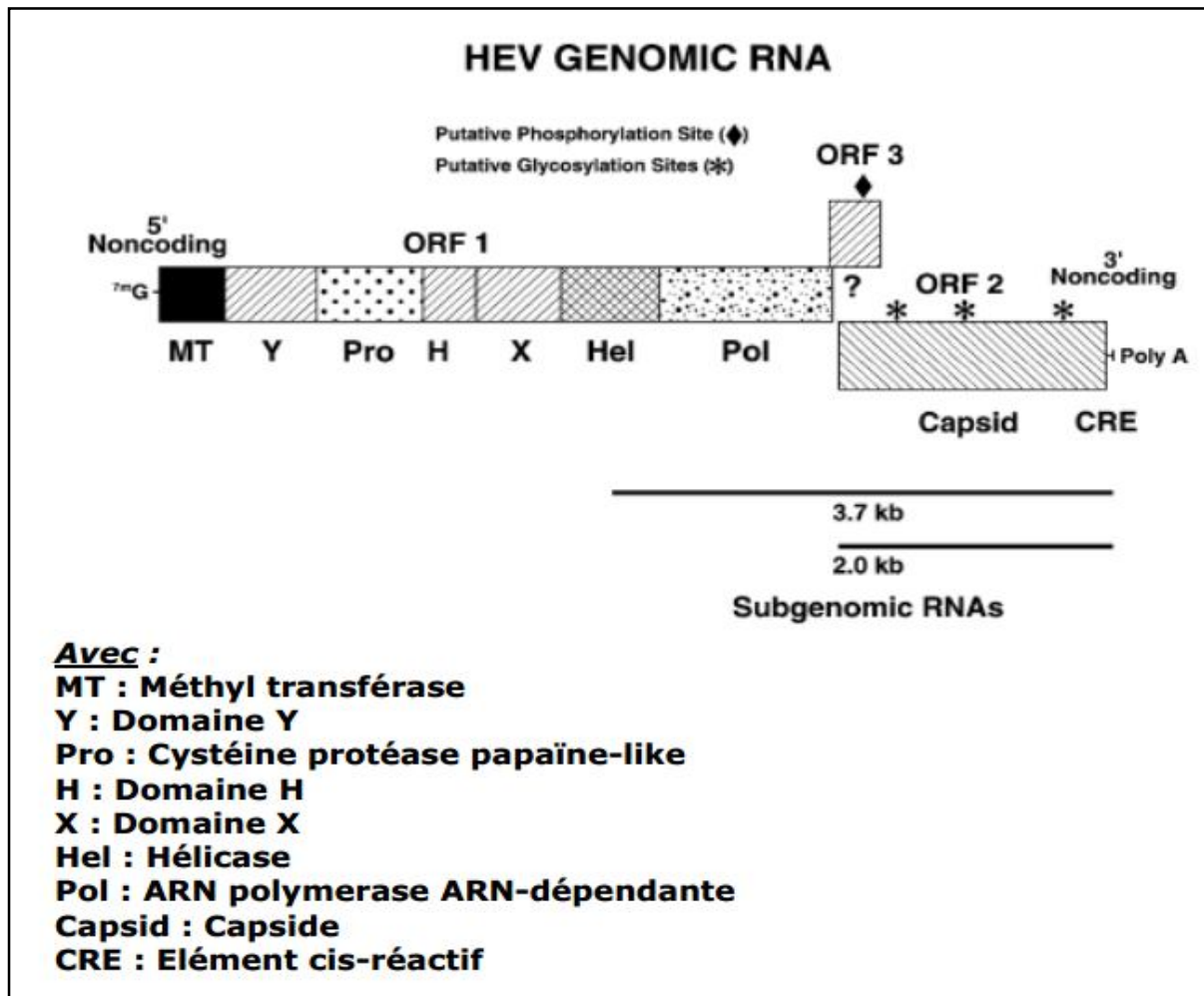


Fig 4 Différents domaines du génome du virus de l'hépatite E
 Localisation des différents gènes avec les protéines qu'ils codent.
 ORF = Open Reading Frame (cadre de lecture ouvert) [60]

III.1.1.3. Classification :

L'histoire de la classification du VHE n'est pas simple. Il a tout d'abord été classé dans la famille des *Calciviridae*, genre *Hepevirus*, au vu de ses caractéristiques physicochimiques et génomiques. Il a ensuite été retiré de cette famille en raison des différences importantes. Depuis 2002, le VHE est classé dans la famille des *Hepeviridae*, genre *Hepevirus*, dont il est le seul représentant. [11.14]

La classification est basée sur la comparaison génétique du génome à ARN : ainsi, on distingue différents génotypes et sous-types.

III.1.1.4. Les différents génotypes et sous-types :

Généralement, l'arbre phylogénétique est réalisé à partir d'une séquence de 470 nucléotides de la région ORF 1 du génome du virus de l'hépatite E, il est ainsi possible de distinguer 5 génogroupes différents. Seuls 4 génotypes ont été représentés sur la figure 5 car le cinquième génotype est strictement aviaire. Or, l'ORF1 est l'une des régions du VHE la plus conservée : la diversité génétique observée grâce à l'analyse des ORF1 est donc moins importante que ce qu'elle est en réalité.

Lorsque l'on nomme un virus, le chiffre qui apparaît en premier correspond au génotype, la lettre en minuscule qui suit indique le sous-type, et le pays qui suit éventuellement indique celui dans lequel la souche a été identifiée pour la première fois.

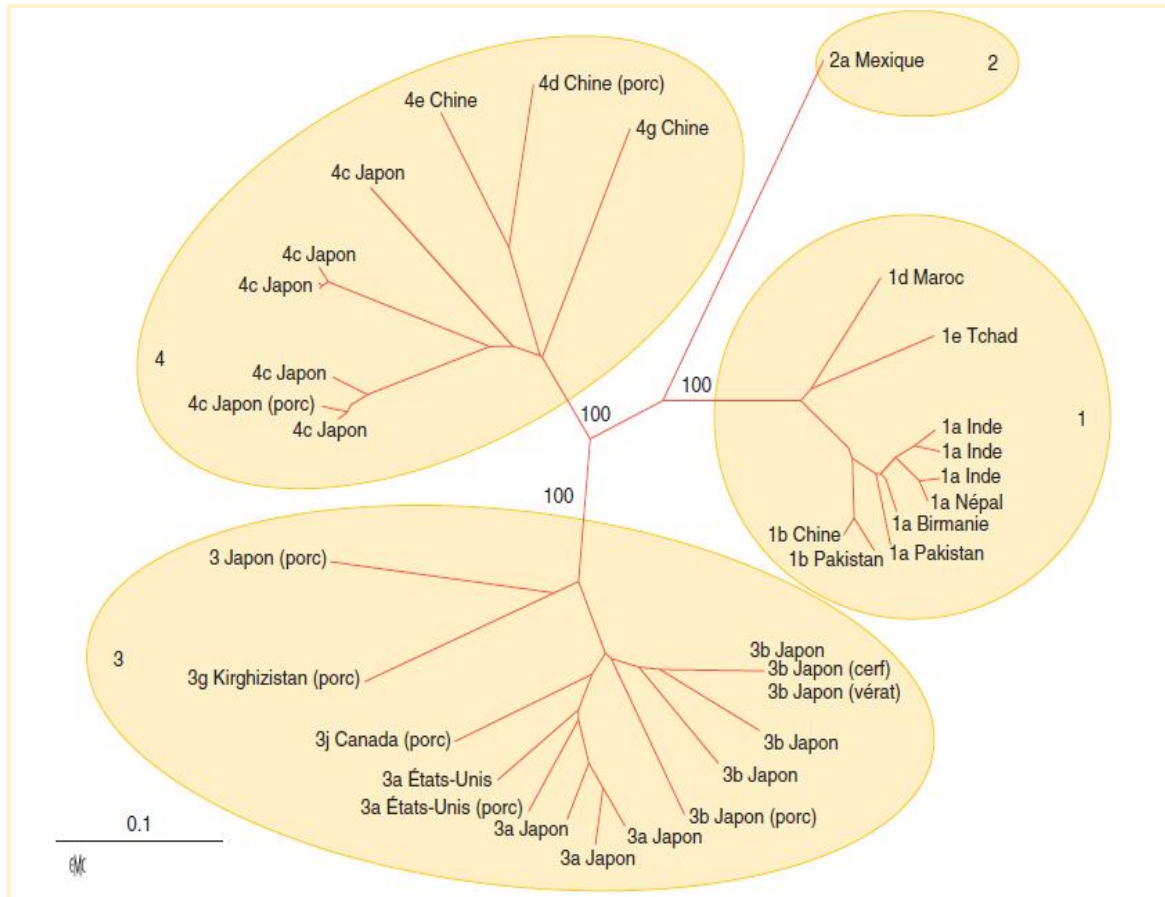


Fig 5 Arbre phylogénétique des virus de l'hépatite E

Différents génotypes du VHE, hormis le génotype 5 (strictement aviaire). Les différentes souches sont regroupées selon le degré d'homologie d'une région de 470 nucléotides du cadre ORF1 [12]

Cependant L'ORF2 est souvent préférée pour la réalisation d'arbres phylogénétiques. Elle code la protéine de la capsid qui est la cible du système immunitaire de l'hôte. Cette région est le siège de mutations rapides qui permettent au VHE d'échapper au système immunitaire de l'hôte.

Les arbres phylogénétiques créés grâce à ORF2 (figure 6) seront donc plus complexes que celui donné dans la figure 5 qui se base sur l'ORF1.

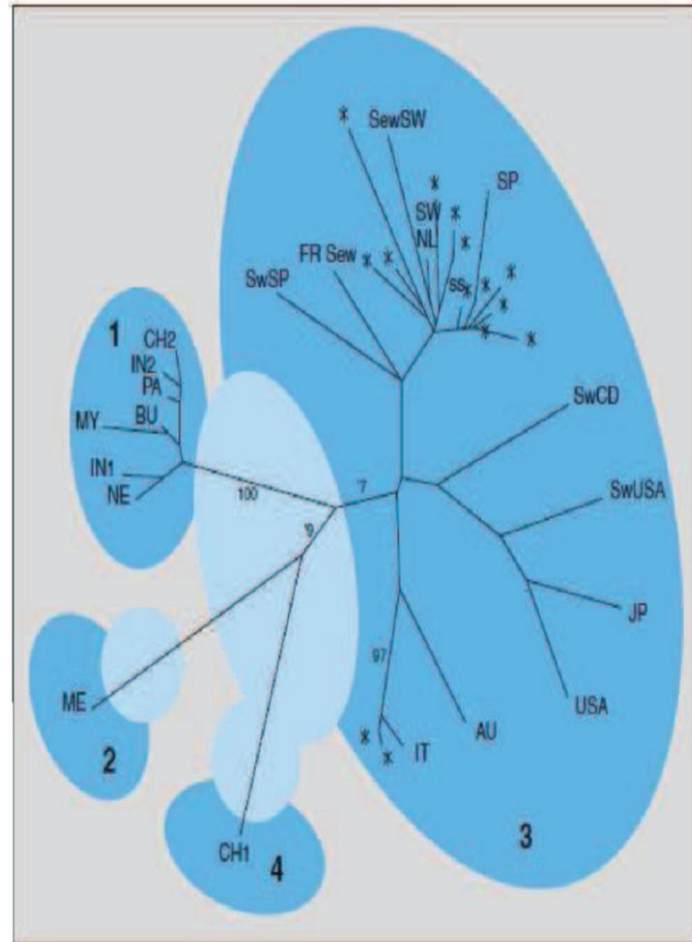


Fig 6 Arbre phylogénétique établi à partir de l'analyse de 189 paires de bases de la région ORF2 du VHE [12].

Autriche (AU), Birmanie (BU), Chine (CH1, CH2), Inde (IN1, IN2), Italie (IT), Japon (JP), Mexique (ME), Myanmar (MY), Népal (NE), Pakistan (PA), Espagne (SP), Etats-Unis (USA), porc Etats-Unis (sw USA), porc Canada (sw CD), porc Pays-Bas (Sw NL), porc Espagne (sw SP), Espagne eaux d'égouts (sew SP), France eaux d'égouts (sew FR).

En pratique, un arbre hybride des deux précédents est utilisé par les chercheurs.

Pour se rapprocher encore plus de la réelle diversité génétique, le mieux est de se baser directement sur des génomes entiers. On obtient alors un arbre phylogénétique différent formé à partir de plusieurs séquences complètes.

Cette diversité génétique est courante chez les virus à ARN. Ces derniers sont soumis à un taux de mutation important à cause de leurs enzymes de réplication (ARN Polymérase ARN dépendantes) peu fiables. Au fil du temps, les différences s'accumulent, ce qui induit une croissance de leur variabilité génétique. [12]

III.1.2. Multiplication :

La réplication a été étudiée à partir de modèles expérimentaux construits avec des macaques et des chimpanzés, et a été également en partie extrapolée de la réplication d'autres virus à ARN monobrin de polarité positive qui étaient mieux connus.

La réplication du VHE se déroule principalement dans les hépatocytes, même s'il peut exister des sites de réplication extra-hépatiques : l'intestin grêle, le colon et les tissus lymphatiques.

Une fois le virus entré dans la cellule, il subit une décapsidation. L'ORF1 est alors traduit en une polyprotéine de nature enzymatique, non structurale, qui sera ensuite clivée pour libérer les différentes protéines. L'ARN polymérase va pouvoir jouer son rôle et donc synthétiser, à partir de l'ARN⁺, un brin d'ARN⁻. A partir de ce dernier seront synthétisés l'ARN génomique et l'ARN subgénomique de polarité +. C'est à partir de cet ARN subgénomique que vont être traduites les protéines structurales (figure 7). L'ARN génomique va ensuite être encapsidé puis libéré de la cellule infectée [12].

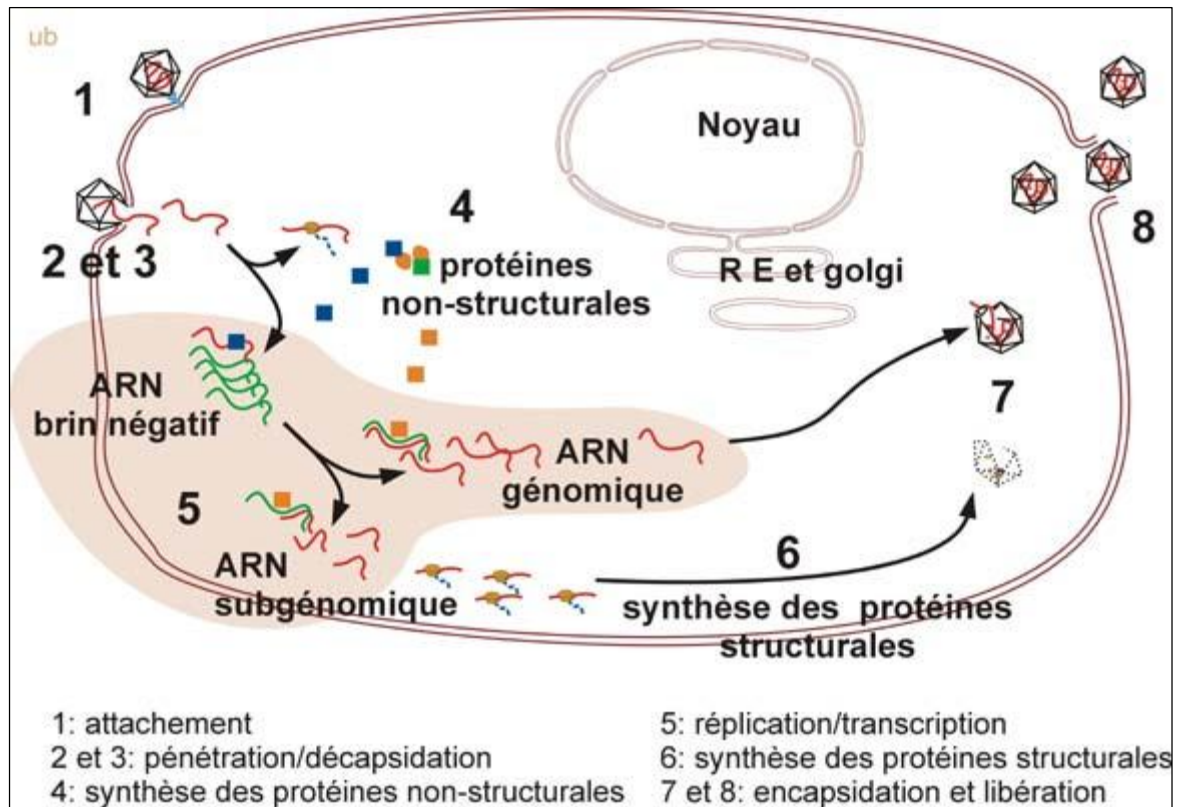


Fig 7 Réplication du virus de l'hépatite E [61]

III.1.3. Résistance et survie du virus dans l'environnement :

Le virus de l'hépatite E est fragile dans le milieu extérieur et facile à éliminer par la température ou les agents physicochimiques.

III.1.3.1. Température :

In vitro, le virus de l'hépatite E montre une certaine fragilité lors des cycles de congélation-décongélation. Il est stable dans l'azote liquide (-195°C). Cependant, on peut le détecter par amplification génique après plus de 10 ans de congélation à -20°C.

Si l'on compare la résistance à la chaleur du VHE à celle d'autres virus entériques, on s'aperçoit que le VHE est moins résistant que la plupart d'entre eux : ainsi, il tolère des températures de 5 à 10°C moindres que le VHA. La plupart des souches (95%) du virus de l'hépatite E sont inactivées en 15 minutes par une température de 60°C. Il est assez stable à 4°C.

Ainsi, un autoclavage à 120°C permet de détruire à coup sûr le VHE [15.16].

III.1.3.2. Agents physiques et chimiques :

Le VHE est sensible aux rayons ultraviolets et infrarouges.

La résistance aux agents chimiques, comme celle envers les agents physiques, est moindre pour le VHE que le VHA. Cependant il est neutralisé par les mêmes produits : chlore, hypochlorite de sodium, glutaraldéhyde 2%, ozone à 0,25 mg/l durant 20 minutes, iode ou sels d'argent. [14.16.17]

III.1.4. Détection du virus dans l'environnement :

La recherche du VHE dans les aliments ou dans l'environnement se fait par amplification génique (RT-PCR). Cependant, l'amplification génique ne va montrer que la présence d'ARN du VHE, sans pour autant préjuger de l'état du virus dans le milieu. Ainsi, un virus inactivé par les agressions extérieures (UV, oxydation ou chaleur) sera amplifié par RT-PCR et l'échantillon sera considéré comme positif pour le VHE, alors qu'il ne présentait aucun pouvoir pathogène vis-à-vis de l'hépatite E.

La seule méthode pouvant affirmer le pouvoir pathogène d'un échantillon est, outre l'inoculation à un cobaye, la culture sur cellules. [16].

III.1.4.1. Inoculation à un hôte sensible :

Cette méthode consiste à inoculer un échantillon dont on ne connaît pas l'infectiosité à un animal sensible, puis d'observer ensuite après la période d'incubation si des lésions caractéristiques ou des modifications de marqueurs biologiques de la maladie apparaissent. Ainsi, chez le porc, on observe un pic d'excrétion fécale du VHE et un autre d'IgM anti-VHE aux alentours de la 13^{ème} semaine après la contamination, puis une augmentation progressive des IgG anti-VHE (figure 8). Il est également possible de réaliser une RT-PCR sur le foie du porc.

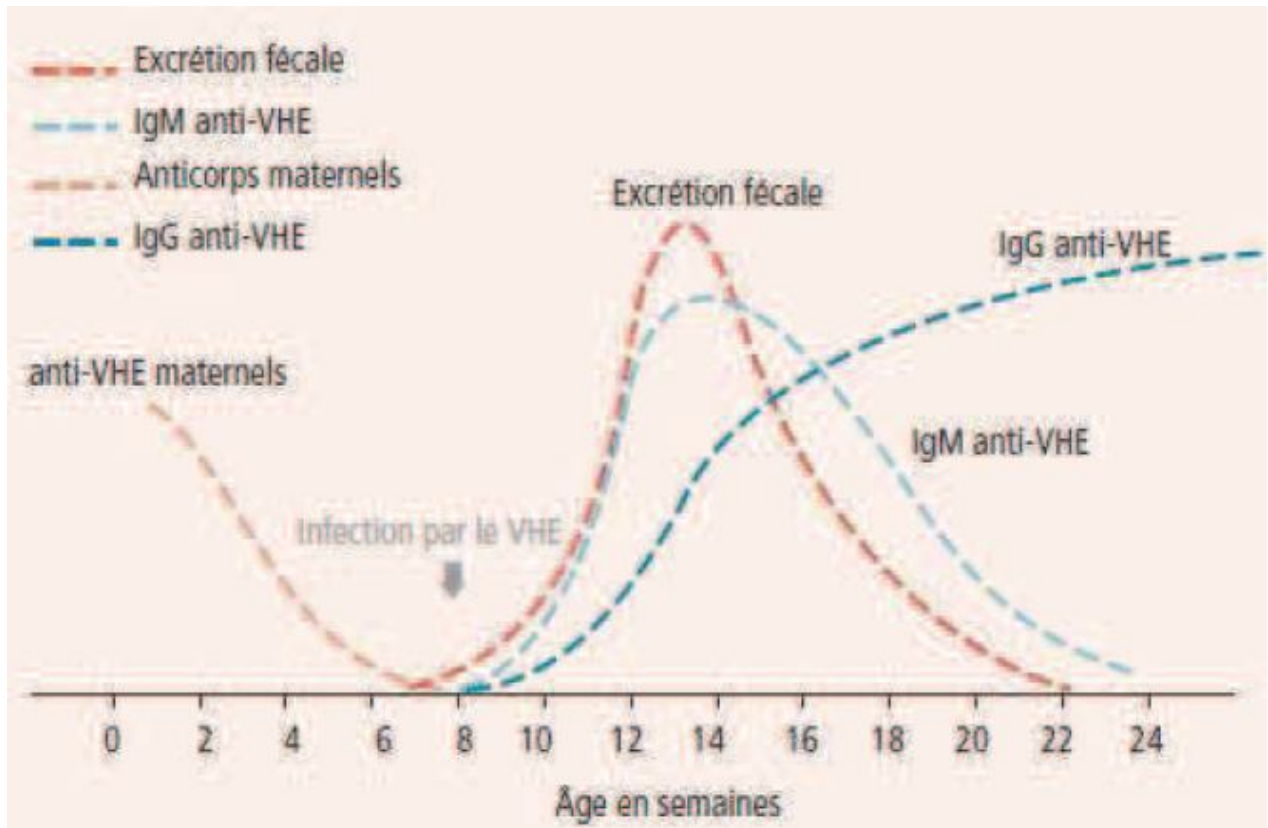


Fig 8 Représentation schématique de l'infection par le VHE chez le porc. [21]

Cette méthode simple en théorie compte cependant plusieurs défauts. Ainsi, L'inoculation à des animaux est complexe (autorisations) et coûteuse. De plus, cette méthode ne donne que des résultats qualitatifs, donc on ne peut pas savoir quelle est la charge virale de l'échantillon. [21]

III.1.4.2.Culture cellulaire :

La seule manière de s'assurer que le résultat positif d'une PCR reflète bien la présence de virus viable dans l'échantillon, et non pas uniquement celle de son ARN est, outre l'inoculation à un animal, la culture in vitro.

Au début des années 90, des cellules pulmonaires embryonnaires humaines ont été utilisées et se sont montrées infectables. Cependant, elles n'excrétaient aucune particule virale dans le milieu extracellulaire et ne montraient pas de signe de cytotoxicité.

Quelques années plus tard, une équipe américaine a utilisé des hépatocytes prélevés à des primates préalablement infectés par un inoculum du VHE de génotype 1. Ces cellules ont été le siège de réplication du VHE et excrétaient de l'ARN viral dans le milieu extracellulaire. Le principal problème de cette technique est le recours aux primates dont l'utilisation est très réglementée.

Une équipe chinoise a effectué une étude sur des cellules de carcinome pulmonaire humain (cellule A549) : les chercheurs rapportent avoir obtenu une réplication virale avec excrétion de néoparticules virales dans le milieu extracellulaire. Cependant, cette étude n'a jamais pu être reproduite.

Actuellement, les lignées PLC/PRF/5 et HepG2/C3A, issues de tumeurs humaines, sont les modèles privilégiés pour les recherches sur la culture du VHE. Mais ces lignées sont des cellules transformées issues de tumeurs, ce sont donc des cellules « malades » qui ne se comportent probablement pas comme des cellules saines. Les conclusions des études réalisées sur ces modèles ne peuvent donc être intégralement transposées à une situation *in-vivo*.

En résumé, il convient de dire que la culture *in vitro* du VHE n'est pas simple et qu'il y a encore beaucoup de recherche à effectuer. [7.22]

III.1.4.3. RT-PCR :

Cette technique est la plus utilisée pour mettre en évidence le VHE, mais elle ne permet pas de définir l'état infectieux du virus.

La RT-PCR est une technique de biologie moléculaire qui consiste à multiplier de l'ARN à partir d'amorces, de nucléotides et de polymérase. Ces produits sont soumis, dans un réacteur, à des cycles de température qui permettent la synthèse de nouvel ARN en grande quantité. Dans un premier temps, l'étape de dénaturation permet aux deux brins de l'ARN de se séparer afin que les polymérases puissent s'y hybrider, en vue de l'élongation à partir des bases contenues dans le milieu : c'est le premier cycle. Nous avons à présent le double d'ARN dans le milieu. Les autres cycles sont identiques et leur multiplication permet d'obtenir une grande quantité de l'ARN de départ. Cette technique est ce que l'on appelle une technique qualitative puisqu'elle ne permet pas de mesurer la quantité de départ d'ARN.

La RT-PCR en temps réel utilise le même principe mis à part qu'un marqueur fluorescent lié à l'ARN néosynthétisé permet de suivre l'augmentation de la quantité de ce dernier en temps réel.

Ainsi, plus l'échantillon de départ est riche en ARN, moins il faudra de cycles pour atteindre le seuil de positivité. Une gamme d'étalonnage, donc créée à partir d'échantillons de concentrations connues, permet de mesurer précisément la teneur en ARN du prélèvement, ce qui en fait une technique quantitative. [21]

III.1.4.4. Méthodes immunologiques :

Il s'agit ici de fixer sur le virus des anticorps marqués de différentes manières (par exemple par l'immunofluorescence). Cette technique n'est pas très sensible et du fait n'est pas beaucoup utilisée pour mettre en évidence un virus. [21.22]

III.1.4.5. Microscopie électronique :

La microscopie électronique, qu'elle soit à balayage ou à transmission n'est pas non plus une technique suffisante pour être utilisée en routine. Elle ne peut s'envisager que pour la détection dans les selles. La reconnaissance morphologique du virus n'est pas aisée et le diagnostic doit donc être associé à une autre technique plus spécifique. [22]

III.2 Cycle du virus :

Le virus de l'hépatite E est essentiellement de transmission orofécal et le réservoir est humain en zone d'endémie.

III.2.1 Réservoir du virus :

Le réservoir du virus est principalement humain en zone d'endémie. L'homme infecté élimine le VHE avec les fèces pendant une période brève de quelques semaines, l'infection par le VHE est souvent infraclinique des individus, porteurs ou non d'anti-VHE peuvent excréter le virus et entretenir sa transmission sans qu'aucun symptôme ne permette de les repérer. Le réservoir naturel du VHE en période interépidémique reste cependant une énigme comment un virus, relativement fragile dans les conditions de laboratoire, peut-il conserver son infectivité plusieurs années dans le milieu extérieur ; Plusieurs arguments récents supportent l'hypothèse d'un réservoir animal. [23]

Des études ont été menées dans le but de déterminer les différents réservoirs animaux potentiels du VHE [30]. Des anticorps anti- VHE, ou contre un agent très proche, ont été mis en évidence chez de nombreuses espèces animales. Elles regroupent les porcs, sangliers, cervidés, lapins, rats, mangoustes, chevaux, chats, chiens, moutons, chèvres et bovins. Les espèces chez lesquelles le génome viral a été mis en évidence sont uniquement les porcs, sangliers, cervidés, lapins, rats et mangoustes. [30]

III.2.2 Modes de transmissions :

III.2.2.1. Transmission oro-fécale :

C'est le mode principal de transmission du virus dans les pays en voie de développement. La transmission du virus se fait classiquement selon le modèle du péril fécal : eau de boisson peu ou pas traitée, puisée dans des puits contaminés ou directement dans le fleuve ou la rivière, fuites dans les canalisations d'eau potable qui entraînent la contamination de l'eau circulante par le milieu extérieur (champs, puits et mares) ou encore les inondations, autres catastrophes naturelles voire les guerres, entraînant un dysfonctionnement du système hydraulique. (Figures 9 et 10)

La transmission interhumaine du VHE est très accessoire même dans des conditions d'hygiène précaire. [70]



Fig. 9 et 10 Plus de 400 millions d'habitants vivent sur les berges du Gange fleuve sacré en Inde, un des plus grands fleuves du monde mais aussi un des plus pollués, principal responsable de la grande épidémie indienne de l'HVE (1955-1956). [62.63]

III.2.2.2. Transmission mère-enfant :

L'infection de la mère provoque un passage transplacentaire du VHE dans 66% des cas pendant la phase aiguë de la maladie (c'est à- dire que l'on peut détecter de l'ARN viral dans le placenta). Cette contamination est majeure lors du troisième trimestre de grossesse, à cause de micro brèches du placenta qui vont permettre le mélange du sang fœtal et du sang maternel. La mort du fœtus in utero survient dans 25% des cas (elle peut faire suite à la mort de la mère par hépatite fulminante).

Le mécanisme encore hypothétique, pourrait consister en des lésions des cellules sinusoidales, les rendant plus accessibles aux endotoxines bactériennes provenant du tractus intestinal et entraînant ainsi une surmortalité

La transmission au moment et dans les suites de l'accouchement n'a pas actuellement été démontrée. [24.70.78]

III.2.2.3. Transmission parentérale :

La transmission parentérale demeure exceptionnelle. Elle est possible du fait d'une phase virémique précédant les symptômes cliniques et biochimiques. Dans les pays industrialisés, au moins 6 cas ont été décrits en France et au Japon par transfusion de produits sanguins labiles en 2008 [25].

III.2.3- Réceptivité :

L'infection naturelle par le VHE confère une protection attestée par la présence d'anticorps anti-VHE de classe IgG. En revanche, une primo-infection non suivie par l'apparition d'anti-VHE ne confère aucune protection. Les enfants n'échappent pas à l'infection par le VHE, mais celle-ci est le plus souvent asymptomatique.

Au cours des épidémies, les taux d'attaque les plus élevés sont constatés chez les jeunes adultes, entre 15 et 40 ans. Mais la circulation intermittente et limitée du virus laisse persister une population réceptive. [29]

III.2.4 Personnes à risque :

La couverture immunitaire vis-à-vis du VHE étant relativement faible dans les pays de forte endémicité et quasi inexistante dans les pays développés. Le risque d'infection par le VHE ne dépend que de l'exposition aux sources de contamination. Celles-ci sont étroitement liées au biotope et à la protection du réseau hydrique des contaminations d'origine fécale. Bien que probablement sous-estimée, l'incidence des infections chez les voyageurs venant de pays industrialisés semble très faible sauf dans certaines conditions aventureuses ou lors d'opérations militaires extérieures.

La létalité au cours des épidémies est beaucoup plus élevée dans l'hépatite E que dans l'hépatite A. Avec des taux compris entre 1 et 3 % chez les adultes des deux sexes et entre 10 et 20% chez les femmes enceintes. [26]

III.3 Distribution des cas dans le monde :

III.3.1 Selon la géographie :

Au niveau mondial, on dénombre près de 20,1 millions d'infections, 70 000 décès et 3000 cas de mortalité par le virus de l'hépatite E chaque année. [52]

La répartition géographique de l'hépatite E est globalement celle des autres maladies liées au péril fécal : elle est endémo-épidémique dans de nombreux pays économiquement défavorisés et dont le niveau d'hygiène collective est insuffisant. Généralement dues à une source de contamination unique, les épidémies sont de type hydrique, brutales, massives, spectaculaires par le nombre de cas qui peuvent se compter par dizaines de milliers. (Figure 11)

Ainsi, les zones d'endémie sont l'Asie du sud-est, où tous les pays à l'est du Pakistan jusqu'à l'Indonésie (Chine et Inde comprises) sont touchés dans une grande proportion. L'Afrique est également largement touchée par le VHE : 80% du territoire présente plus ou moins fréquemment des épidémies d'hépatites E. En Amérique, seul le Mexique et les pays d'Amérique centrale présentent des épidémies.

Par contre des cas d'hépatite E sporadiques ont été rapportés dans les pays développés (Amérique du Nord, en Europe, au Japon et en Australie). Il s'agit presque toujours de cas importés par un séjour dans une région de forte endémie au cours des deux mois précédents.



Fig. 11 Epidémie d'hépatite E dans le camp de Yida - Soudan du Sud, due à la contamination d'eau de boisson en 2012. [82]

Sur la carte de la Figure 12, les pays marqués en blanc n'ont pas communiqué d'études sur la prévalence de l'hépatite E, mais leur localisation proche de pays plus ou moins touchés et le niveau de vie équivalent entre ces pays laisse penser que, logiquement, l'hépatite E touche autant la population que chez leurs voisins. Ainsi, un rapide calcul montre qu'environ deux tiers de la population mondiale vivent en zone où des épidémies surviennent. [27]

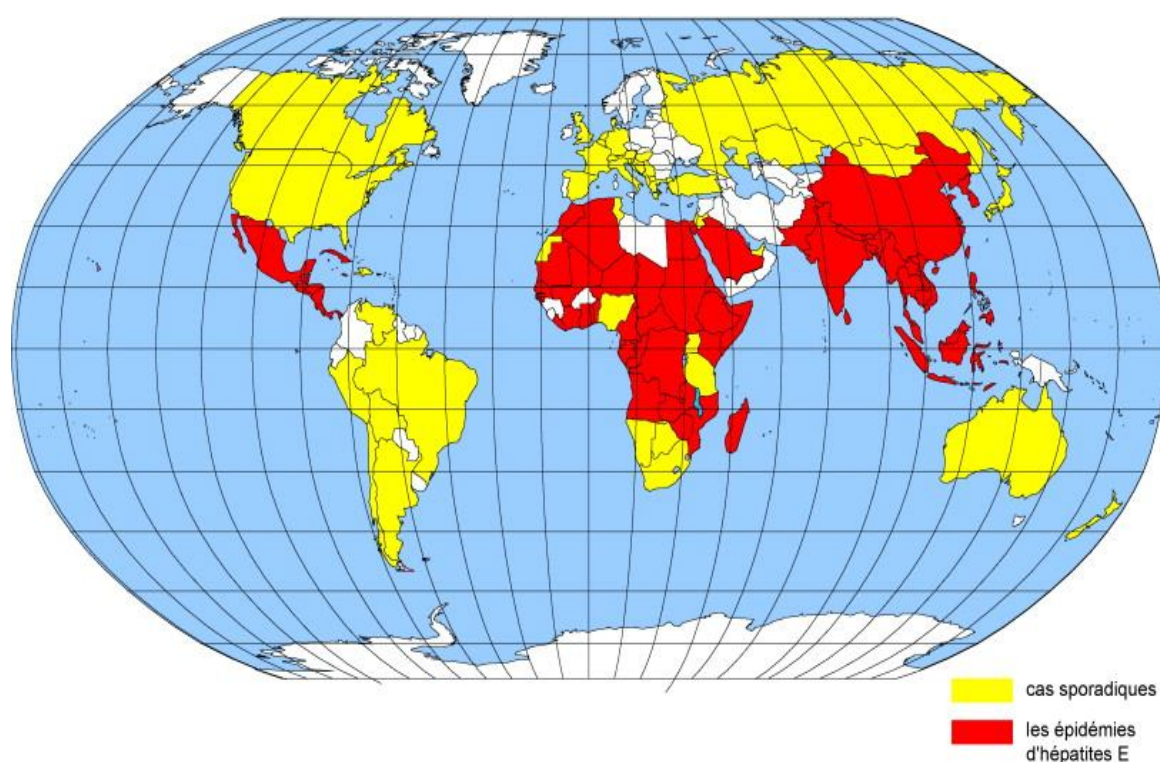


Fig. 12 Répartition des pays où seul des cas sporadiques sont authentifiés et de ceux touchés par les épidémies. Les pays en blancs n'ont pas fourni de données à ce sujet. [27]

Une étude poussée de la séroprévalence de l'hépatite E a été pratiquée en Tunisie entre Septembre et Novembre 2006 [71], une prévalence de 12,1% a été retrouvée, ce qui correspond aux séroprévalences retrouvées dans les autres pays d'Afrique du Nord, du Moyen-Orient, et dans les autres pays du bassin méditerranéen. [71]

III.3.2 selon le sexe :

D'après une étude menée en 2007 sur 1505 jeunes tunisiens [77], dont 630 adolescents et 875 jeunes adultes, respectivement recrutés dans l'enseignement secondaire et dans des Universités et Ecoles Supérieures de Tunisie, des prévalences de 5% chez les filles et de 3,5% chez les garçons ont été retrouvées. La différence entre les deux sexes n'est pas significative d'un point de vue statistique [77].

Une autre étude, au Sud-Ouest de l'Iran, donne le résultat inverse pour 400 personnes : la proportion d'hommes séropositifs est largement plus importante que celle des femmes [28]

Cette apparente contradiction peut s'expliquer par le fait que les hommes Iraniens sont plus exposés que les femmes à l'hépatite E, du fait des événements politiques de cette région : durée et condition du service militaire, intégration de la femme dans le monde du travail, alors que dans l'étude tunisienne, les filles et les garçons ont à peu près le même mode de vie, et sont donc exposés de la même manière à l'hépatite E.

Au final, il en ressort que l'hépatite E touche indifféremment les hommes et les femmes, et que les différences sérologiques entre différents pays ne sont dues qu'aux modes de vie des hommes et des femmes dans ces pays : une autre étude, toujours en Tunisie, mais cette fois sur l'hépatite A, confirme ce résultat de non-influence du sexe sur le risque de contracter une hépatite, du moins lorsque le mode de vie des hommes et des femmes sont proches [28].

III.3.3 Selon l'âge :

La maladie atteint principalement les adultes jeunes (15-45 ans), avec un pic épidémiologique entre 20 et 30 ans.

Ce résultat peut sembler paradoxal dans le cas d'une maladie dont la transmission se fait principalement sur le mode oro-fécal, puisque dans ce type de maladie tous les gens sont exposés de la même façon à la maladie. Mais chez les enfants, l'hépatite E est probablement anictérique la plupart du temps, et en ce qui concerne les personnes plus âgées, l'immunité diminuant progressivement avec l'âge, les manifestations hépatiques sont moins importantes ; Ainsi, les statistiques montrent que la tranche d'âge 20-29 ans est la plus touchée, que ce soit par les épidémies ou par les cas sporadiques. [27]

III.4 situation au Maroc :

La prévalence au Maroc est estimée à 8,5% [71]. L'épidémie la plus importante a été enregistré en 1994 dans la région de Boujdour et a totalisé plus de 500 cas, elle était liée à une contamination de l'eau de boisson.

Une étude menée en 2004 par le CHU Ibn Rochd [54], afin d'évaluer la prévalence des anticorps anti-VHE de type IgG dans différentes catégories socioéconomiques à Casablanca, à partir de 250 sérums de donneurs de sang repartis en 3 groupes :

- Groupe 1 constitué de 100 donneurs de sang de bas niveau socioéconomique.
- Groupe 2 concerne 100 donneurs de sang de niveau socioéconomique élevé.
- Groupe 3 concerne 50 enfants

La séroprévalence des anticorps anti-VHE a été de :

- Groupe 1 : 11 % ;
- Groupe 2 : 6 % ;
- Groupe 3 : 2 % (1 enfant de 12 ans).

L'étude statistique n'a pas montré de différence significative entre le premier et le deuxième groupe : $p = 0,205$. [54]

Une autre réalisée par l'équipe de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, du 1er septembre 2007 au 31 mai 2008 [55], afin d'estimer la prévalence des anticorps anti-VHE chez les consultants adultes externes civils et militaires issus de différentes régions du Maroc a montré que chez 449 patients concernés par l'étude, dont 232 (51,7 %) hommes et 217 (48,3 %) femmes, la prévalence globale des anticorps anti-VHE est de 12% (54/449).

La prévalence retrouvée chez les femmes est plus élevée que celle des hommes ($p = 0,036$). En analyse multivariée les facteurs de risque retrouvés sont : l'approvisionnement en eau potable ($p = 0,025$), le sexe féminin ($p = 0,036$) et l'âge ($p = 0,001$). [55]

Actuellement on ne dispose pas d'études à l'échelle nationale permettant de répartir les cas enregistrés selon l'âge et les régions ou d'estimer la prévalence chez les femmes enceintes dont le pronostic de l'hépatite E reste sombre en cas d'hépatite fulminante .

*Pathogenèse
d'une infection
par le VHE*

IV. PATHOGENESE D'UNE INFECTION PAR LE VHE :

Le virus de l'hépatite E atteint le foie après le passage par le tube digestif, où il va se répliquer et déclencher ainsi une série de réaction immunitaire aboutissant à l'ensemble des lésions hépatocytaires.

IV.1. Physiopathologie :

Le début de la maladie est souvent consécutif à une contamination orale, absorbé le long du tractus intestinal, le VHE se réplique au niveau de l'intestin. Les néo particules virales rejoindraient la circulation sanguine, et notamment la veine porte, par laquelle elles arriveraient au niveau du foie et se répliqueraient (figure 7), au niveau du cytoplasme des hépatocytes et des cellules épithéliales biliaires.

Les virus nouvellement synthétisés sont ensuite déversés dans l'intestin par les canalicules biliaires pour être rejetés dans les selles [17].

IV.2. Origine et aspect des lésions :

C'est la réponse immunitaire induite par la présence du VHE dans le sang qui serait à l'origine de la cytolysse hépatique chez l'hôte, et non pas le virus directement.

Au cours de la grande épidémie indienne des années 1955-56, de nombreuses données histologiques ont été recueillies. Ces données ont permis de classer les lésions hépatiques en deux groupes, qui sont également valables pour les cas autochtones [17] :

- Les formes cholestasiques, qui représentent environ 60% des cas, et où une prolifération cholangiolaire est associée à un infiltrat inflammatoire polymorphe des espaces portes et des lobules. (Figure 13)
- Les autres formes, qui associent une nécrose hépatocytaire focale avec ballonnisation et corps acidophiles à un infiltrat inflammatoire lobulaire portal [10]. (Figure 14)

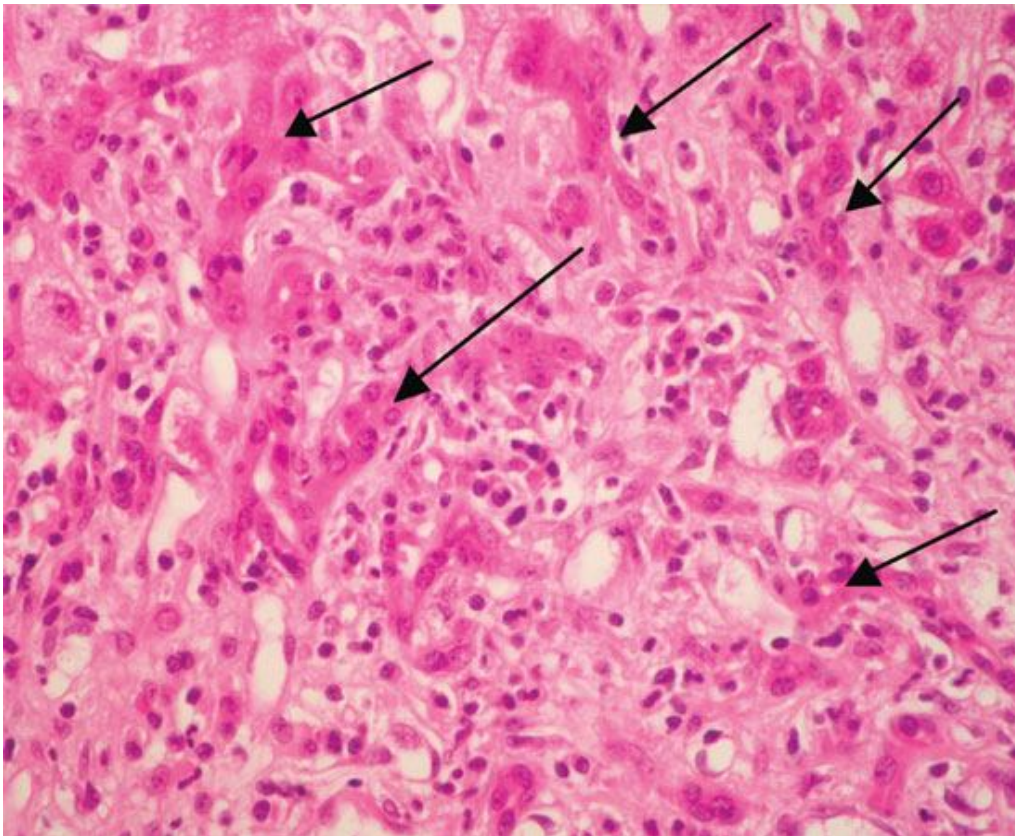


Fig 13. biopsie du foie, prolifération cholangiolaire (en flèches) et infiltrat inflammatoire [64]

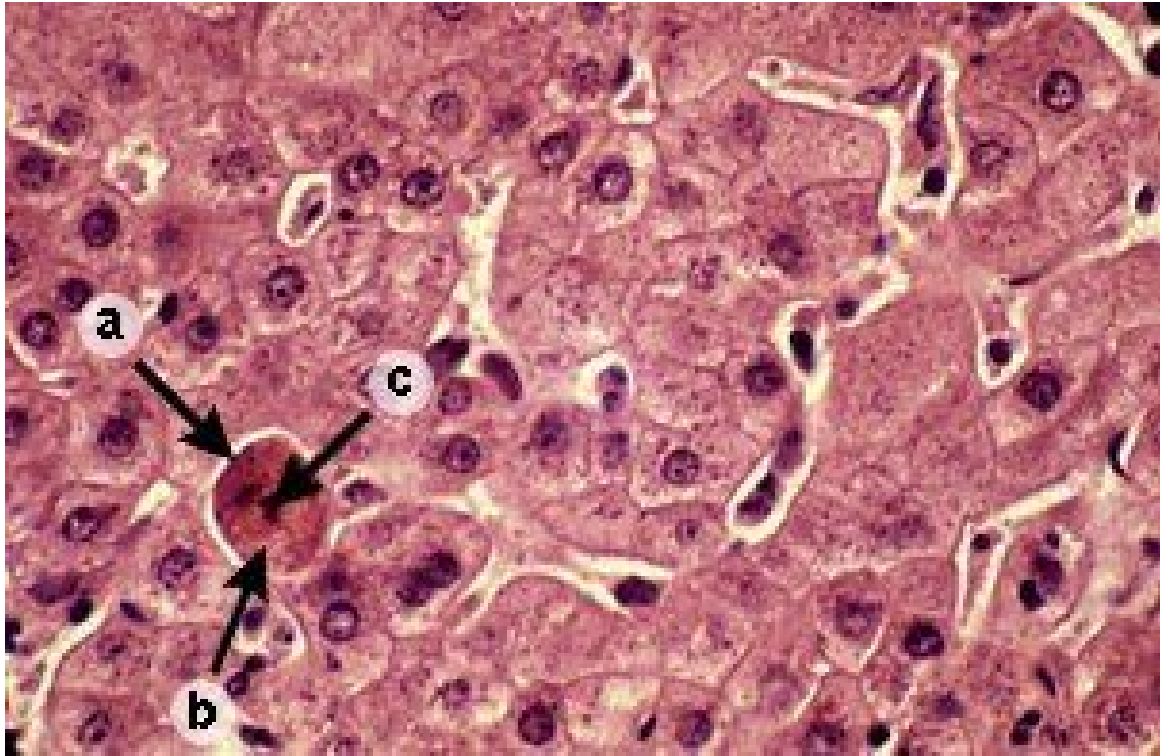


Fig .14 biopsie du foie, ballonnisation et corps acidophiles [65]

- a) Corps acidophile
- b) Cytoplasme condensé
- c) Noyau rétracté

IV.3. Apparition des différents marqueurs ;

Les IgM apparaissent les premières, et leur pic se situe aux alentours de la 6ème semaine après la contamination. Elles décroissent ensuite régulièrement pour arriver à un seuil très bas à partir de la 10ème semaine (figure 15).

Les IgG quant à elles sont au maximum aux alentours de la 9ème semaine, mais elles persistent beaucoup plus longtemps que les IgM : de 18 mois à plus de 10 ans selon les réactifs utilisés.

La virémie est passagère : elle débute quelques jours avant la phase clinique et persiste 2 à 3 semaines. La charge virale est variable selon les personnes. Ainsi, lors d'une étude basée sur 11 patients [19], et pendant trois mois, elle s'échelonnait entre 2×10^3 et $1,7 \times 10^7$ copies de génomes par millilitre.

L'excrétion dans les selles se fait environ une semaine avant l'apparition des symptômes et dure au maximum 50 jours. Cependant, dans certains cas particuliers, comme une immunodépression, l'excrétion fécale du virus peut se prolonger bien au-delà.

Les ALAT, dont l'élévation débute dès la 2 ou 3ème semaine après la contamination, montre la souffrance hépatique. Le pic de concentration est assez bien défini mais le manque de spécificité d'une élévation des ALAT n'en fait pas forcément un bon marqueur pour étudier l'évolution d'une hépatite E. [19]

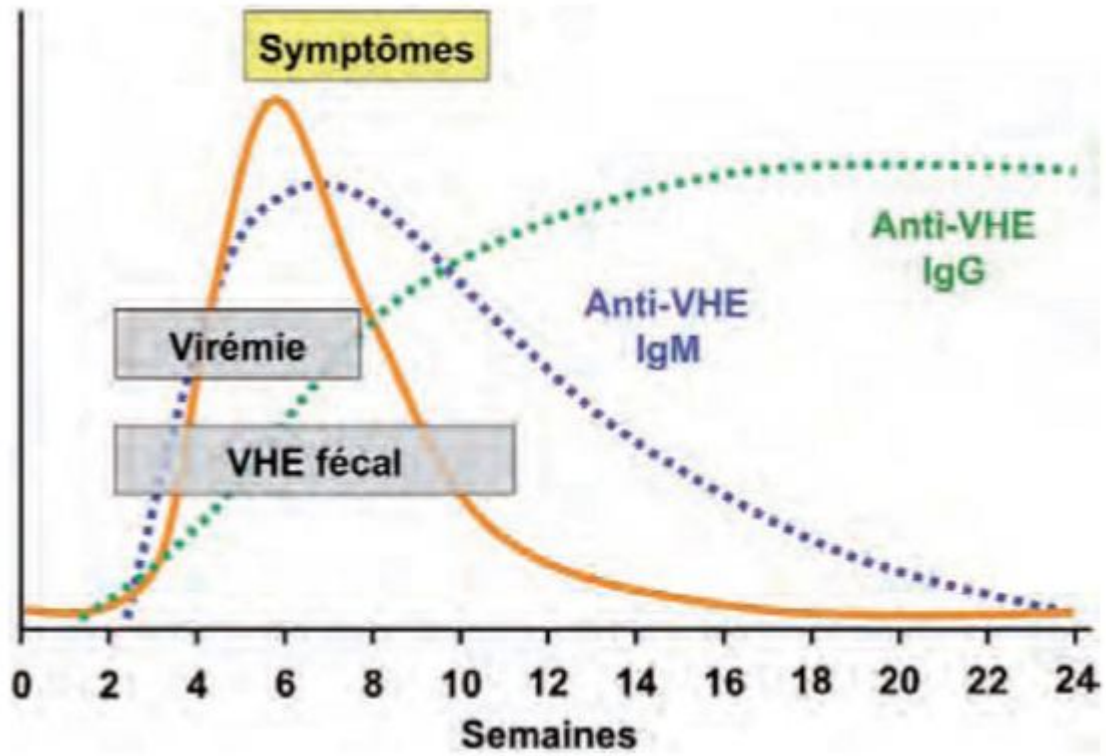


Fig 15 Apparition des différents marqueurs de l'infection par le VHE en fonction du temps [66]

*Diagnostic positif
du VHE*

V. DIAGNOSTIC POSITIF DU VHE :

L'infection par le VHE peut se présenter sous différentes formes s'échelant de celle asymptomatique jusqu' à l'hépatite fulminante mettant en jeu le pronostic vital ; Malgré la clinique très évocatrice il est difficile d'incriminer le virus de l' HVE sans preuve biologique vu la ressemblance des manifestations cliniques lors des hépatites essentiellement virales.

V.1. Clinique :

V.1.1. Différentes formes d'hépatite E :

La maladie peut se manifester selon différents schémas, (figure 16). Une hépatite E, qu'elle soit asymptomatique ou aiguë, va toujours évoluer vers la guérison : il n'y a pas, sauf cas très particulier, de passage à la chronicité. Les hépatites fulminantes sont à redouter surtout chez la femme enceinte.

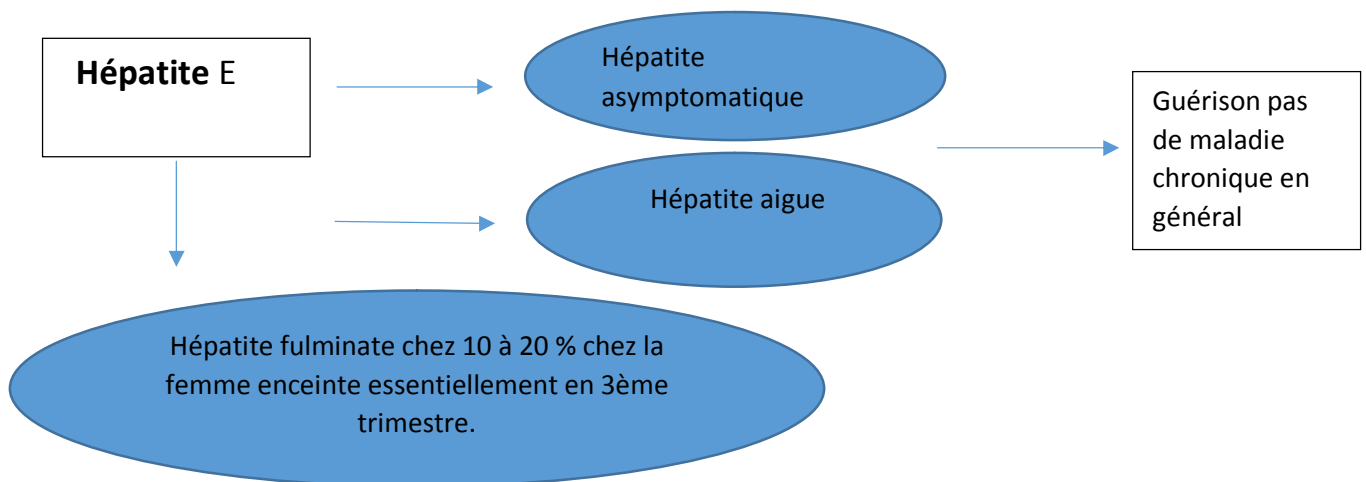


Fig 16 Différentes voies possibles du développement d'une hépatite E [31]

V.1.1.1. Formes asymptomatiques, ou paucisymptomatiques :

Elles sont fréquentes et représentent environ la moitié des cas [31].

Les formes paucisymptomatiques ne vont parfois se manifester que par une simple fébricule.

V.1.1.2. Formes aiguës :

* Forme ictérique commune : C'est une forme minoritaire puisque présente dans 10 à 50 % des cas. L'ictère est précédé, souvent mais pas constamment, d'une période anormale pré-ictérique de 4 à 10 jours. Les manifestations les plus fréquentes sont pseudo-grippales, associant fièvre ou fébricule (58%), frissons, céphalées, asthénie, anorexie, myalgies et douleurs articulaires. Dans la moitié des cas, le sujet se plaint de troubles digestifs, souvent modérés à type de douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit, de vomissements et de diarrhées. Chez un faible pourcentage de malades il se développe une éruption cutanée de types variés, sous forme d'érythème maculo-papuleux ou urticaire.

L'ictère s'installe progressivement et va atteindre son maximum en 4 à 8 jours. Son intensité est variable d'un malade à l'autre. Les urines sont peu abondantes et foncées. Les selles sont normales ou décolorées le prurit est inconstant, les signes fonctionnels et généraux de la période pré-ictérique persistent pendant une ou deux semaines, puis s'atténuent progressivement. Le foie est de volume normal ou, chez environ la moitié des malades légèrement augmentés il est souvent sensible à la palpation.

L'ictère décroît progressivement. Sa durée moyenne est de 2 à 6 semaines. L'appétit revient petit à petit et le patient retrouve son poids de base.

- Formes anictériques : Ce sont les formes les plus fréquentes. Les symptômes cliniques, en particulier l'asthénie et les arthralgies, sont identiques à ceux de la forme ictérique, à l'exception de l'ictère. Les anomalies biochimiques en particulier l'augmentation des transaminases sont identiques à l'exception évidemment de l'hyperbilirubinémie.
- Formes cholestatiques : au cours de toute hépatite virale ictérogène il existe évidemment un certain degré de cholestase, on réserve le nom d'hépatite virale cholestatique aux cas où la cholestase est intense avec ictère foncé prurit et élévation importante des phosphatases alcalines. Une hépatite cholestatique peut survenir secondairement à une forme commune. La cholestase prédomine et la cytolyse peut même avoir disparu posant alors d'éventuels problèmes diagnostiques avec les cholestases extra-hépatiques.

L'évolution de ces formes est généralement lente en 3 à 4 mois, mais la guérison est habituellement complète. [31]

V.1.1.3. Formes fulminantes :

C'est la forme la plus grave : d'un départ soudain et très sévère, elle est caractérisée par une nécrose des hépatocytes et une atrophie du foie pouvant entraîner le décès. Ainsi, une hépatite fulminante, connue par son début brutale, aboutit à la destruction massive du parenchyme hépatique : le foie n'est donc plus apte à assumer ses fonctions principales qui sont la synthèse (notamment celle des facteurs de la coagulation) et la détoxification. La monstruosité de cette forme c'est qu'elle touche les femmes enceintes.

Comparativement à l'hépatite A, la probabilité de déclarer une hépatite fulminante est plus importante dans le cas d'une infection par le VHE. Ainsi, le taux de mortalité chez l'adulte est compris entre 1 et 3%, soit 10 fois plus que dans le cas d'une hépatite A [17].

V.1.2. Cas de la femme enceinte et du nouveau-né :

Une étude basée sur 132 femmes enceintes a montré des résultats inquiétants à propos de la survenue d'une hépatite E au cours de la grossesse [32].

Ainsi, 55% des cas rapportés étaient des hépatites fulminantes, surtout lorsque l'infection survenait lors du dernier trimestre de la grossesse. La mortalité maternelle globale s'élevait à 41%, mais le taux de mortalité lorsqu'une hépatite fulminante se déclarait atteignait 74%.

De plus, des morts fœtales et des naissances prématurées ont été rapportées.

Les raisons qui expliquent cette gravité particulière chez la femme enceinte sont encore largement inexplorées.

Les hépatites néonatales sont définies comme survenant à la naissance ou dans les trois premiers mois de la vie et liées à une infection virale prouvée, excluant donc les maladies métaboliques. [32]

V.1.3. Passage à la chronicité :

Jusqu'à il y a peu, l'infection par le VHE était considérée comme d'évolution strictement aiguë. Les premiers cas d'HVE persistante ont été décrits ces huit dernières années chez des sujets immunodéprimés [76].

Ces données ont été confirmées par des séries de plus en plus importantes de cas de sujets transplantés d'organe solide ou de moelle osseuse, infectés par le VIH ou porteurs d'une hémopathie et recevant ou non une chimiothérapie.

Tous ces cas de passage à la chronicité ont été décrits avec le génotype 3. Ces sujets présentent une virémie ou une excrétion virale E prolongée dans les selles [69].

La définition de l'infection chronique virale E, habituellement retenue, est une augmentation persistante des transaminases associée à la détection du VHE par RT-PCR dans le sang ou les selles, cela pendant au moins six mois [18.68].

V.2. Diagnostic paraclinique :

Les techniques de diagnostic permettent d'une part de caractériser l'infection en confirmant la présence du VHE, et de quel type et sous-type, et d'autre part d'évaluer l'âge de la contamination, puisque les IgG et les IgM n'apparaissent pas tout à fait en même temps et persistent plus ou moins longtemps dans l'organisme.

V.2.1.Explorations fonctionnelles hépatiques :

L'anomalie la plus importante pour le diagnostic est l'augmentation constante des transaminases ALAT et ASAT généralement supérieure à 10 fois le taux normal. L'hypertransaminasémie survient dès la période pré-ictérique et elle est souvent maximale après le pic de l'ictère.

Les phosphatases alcalines sont normales ou modérément élevées (moins de 2 fois la valeur supérieure de la normale). Sauf dans les formes cholestatiques ou l'on peut observer une forte hyperphosphatasémie. L'activité de la gamma glutamyl-transpeptidase est modérément élevée Le temps de Quick et les éléments du complexe prothrombinique sont modérément perturbés dans les formes communes. [79]

V.2.2.Examens hématologiques :

Une leucopénie avec neutropénie est parfois observée. Assez fréquemment, le fer sérique est élevé cette hypersidérémie est attribué à la nécrose des hépatocytes qui libèrent dans le plasma le fer qu'ils contiennent. [75]

V.2.3.Anatomie pathologique :

L'hépatite virale aigue habituelle n'est jamais une indication à la biopsie hépatique.

Les altérations hépatocytaires en plus de la réaction inflammatoire sont la ballonisation et la dégénérescence acidophile (figure17). Les hépatocytes ballonisés sont des cellules dont la taille est augmentée. Dont la forme est arrondie et dont le cytoplasme est clair et spumeux le noyau est normal ou pycnotique.

La dégénérescence acidophile est caractérisée par la disparition de la basophilie normale du cytoplasme sur les coupes colorées par l'hématéine-éosine, le cytoplasme devient rouge foncé : la taille de la cellule est normale ou diminuée avec des bords concaves le noyau est pycnotique ou fragmenté ou absent. Lorsque la lésion est maximale la cellule est transformée en corps acidophile ou corps de Councilman. (figure14)

Dans quelques rares cas surtout chez le nouveau-né et chez l'enfant les altérations hépatocytaires se traduisent par la formation d'hépatocytes géants contenant plusieurs noyaux. [74]

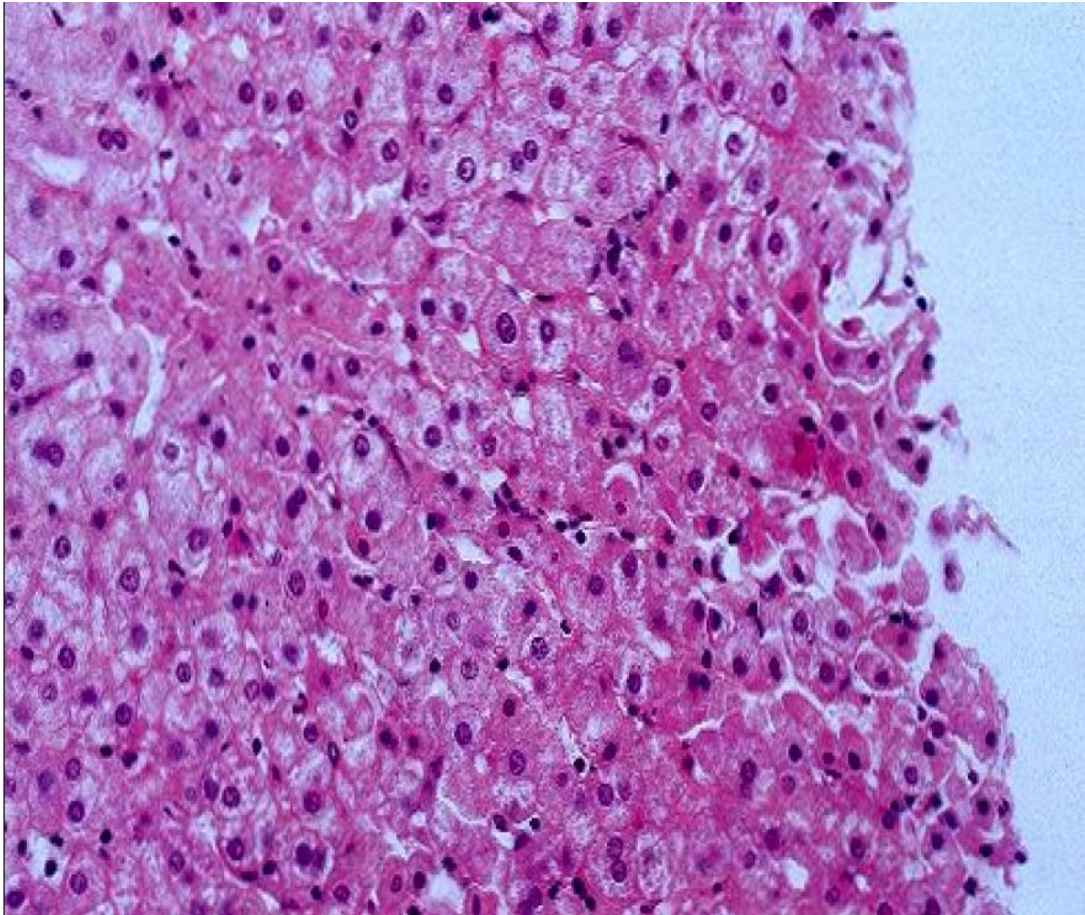


Fig 17 Hépatite aigue habituelle biopsie du foie (agrandissement X 400) travées hepatocytaires désorganisées avec ballonnisation et noyaux doubles. [74]

V.2.4. Diagnostic direct : la RT-PCR

La RT-PCR consiste à amplifier une partie du génome du VHE. Les échantillons sont constitués soit de sérum, soit de surnageant de lavage de selles.

La technique de RT-PCR conventionnelle, vise une partie conservée de l'ORF 2 (qui code la protéine de la capsid). Cette technique fonctionne pour tous les génotypes. Elle a une sensibilité de 10^2 copies/ml. La longueur des fragments amplifiés est de 320 à 348 nucléotides. C'est une technique très performante pour le génotypage des virus. [33]

V.2.5. Diagnostic indirect :

V.2.5.1. Détection des IgG et des IgM :

Par définition, ces techniques visent à caractériser la présence d'IgG ou d'IgM dans le sérum. Ces deux types d'anticorps sont produits à des moments différents de l'infection et peuvent contribuer à dater la contamination.

La méthode la plus utilisée est la technique Elisa. L'antigène correspondant à une protéine de la capsid du VHE, est adsorbé dans les puits de la microplaque du kit de détection. Lorsque l'on verse la solution avec les anticorps à doser, ceux-ci vont se lier naturellement avec l'antigène, et donc seront solidaires de la microplaque.

L'étape suivante consiste à verser dans le puits une solution dans laquelle on a placé des anticorps anti-Ig [Ac-Ig] qui ont été préalablement marqués avec une enzyme (figure 18).

Après un certain temps de contact, il faut rincer les puits, pour enlever l'excès d'anticorps marqués : on a donc un nombre d'enzyme proportionnel à celui d'anticorps présent dans la solution à doser.

Une gamme d'étalonnage réalisée extemporanément avec diverses concentrations d'anticorps permet d'évaluer la concentration de l'échantillon.[72]

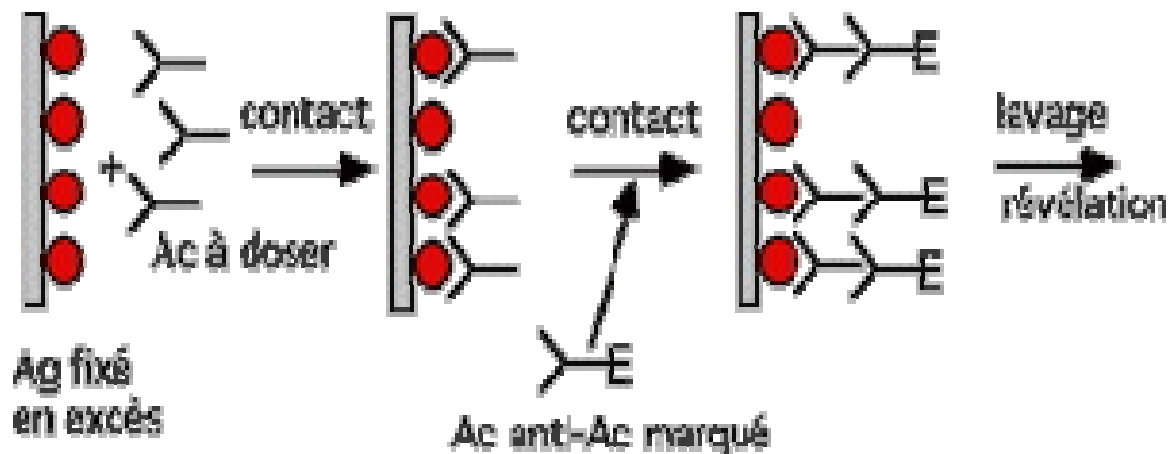


Fig 18 Dosage d'un anticorps par la technique Elisa en sandwich. [67]

Ac : anticorps

Ag : antigène

E : enzyme

V.2.5.2. Test d'avidité

L'avidité des IgG est la force de liaison entre des antigènes multivalents (ici le VHE) et les anticorps polyclonaux correspondants. L'avidité des anticorps augmente au cours de la réponse immunitaire : cette technique peut donc être utilisée pour dater une infection, car l'interprétation des IgM est rendue difficile par leur manque de spécificité [34].

Cette technique est particulièrement utile pour analyser une éventuelle contamination in utero chez une femme enceinte.

Ainsi, une faible avidité (< 50%) montre une faible liaison des IgG aux antigènes et donc une infection récente [73].

V.2.5.3. Algorithme diagnostique pour l'hépatite E :

Au vu des résultats que peuvent fournir les différents tests évoqués précédemment, et puisque les virus, les IgG et IgM n'apparaissent et ne disparaissent pas tous en même temps au cours de la maladie, un bilan des différents marqueurs à un moment donné peut contribuer à dater le début de l'infection : ceci peut être utile par exemple au cours d'une grossesse ou pour éliminer ou confirmer une hépatite E importée.

Ainsi, suivant l'algorithme et les résultats obtenus au cours des différentes explorations, on peut se faire une idée de la date de l'infection selon différents schémas possibles (figure 19) :

- RT-PCR sur sérum ou selle positive : nous sommes en présence d'une hépatite E récente.
- RT-PCR négative : continuer les explorations :

- IgG et IgM positives : hépatite E aiguë si test sur bandelette positif sinon test d'avidité pour évaluer l'âge de la contamination.
- IgG négatives et IgM positives : si le test sur bandelette des IgM est positif, il s'agit d'une hépatite E débutante sinon à un défaut de spécificité du test Elisa pour les IgM.
- IgG positives et IgM négatives : immunité ancienne
- IgG et IgM négatives : pas de marqueur de l'hépatite E [80] [Centre National français de Recherche sur le Virus de L'Hépatite E .CNR VHE, 2007]

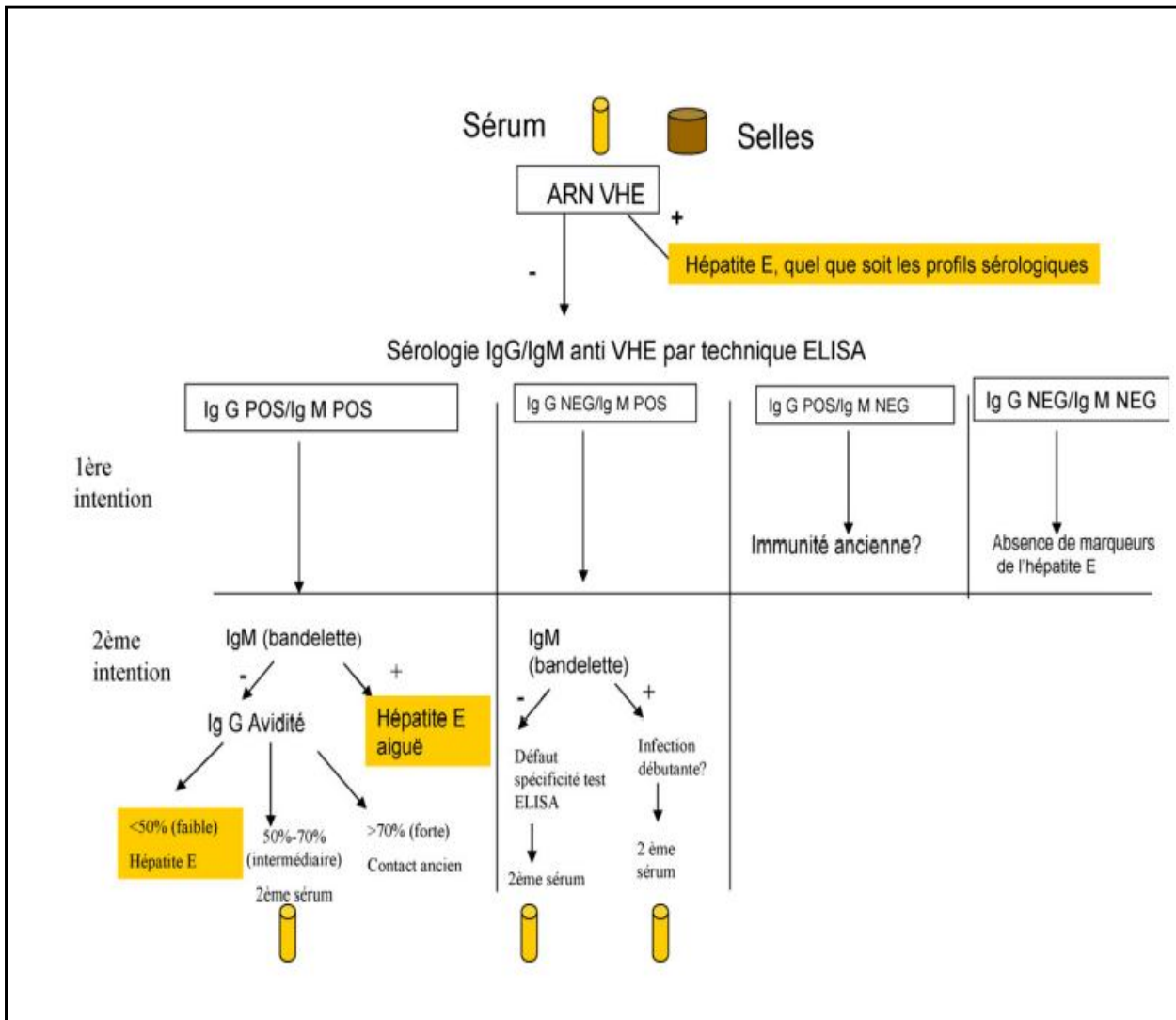


Fig 19 Algorithme diagnostique pour l'hépatite E. [80]



*Diagnostic
différentiel*

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le diagnostic différentiel se pose avec les autres hépatites virales essentiellement HVA, qui évolue selon le mode aigue sans passage à la chronicité, ce qui oblige le recours aux données épidémiologiques et le passage aux examens biologiques pour trancher. Il faut y ajouter aussi les nombreuses autres causes d'hépatites : alcooliques, médicamenteuses, bactériennes (brucellose), parasitaires (amibiase, rickettsioses), toxiques (halothane, tétrachlorure de carbone, tétrachloréthane ou arsenic). [56]



*Traitement
et prévention*

VII. TRAITEMENT ET PREVENTION :

Le traitement de l'hépatite E est symptomatique. Les formes fulminantes nécessitent une hospitalisation en milieu spécialisé en vue d'une évaluation pour une transplantation. Le traitement des formes chroniques survenant chez des patients immunodéprimés repose sur la ribavirine ; mais la prophylaxie reste le meilleur moyen pour prévenir l'infection par le VHE.

VII.1. Prophylaxie :

VII.1.1. Mesures collectives :

Dans les pays en voie de développement, l'hépatite E est une maladie liée au péril fécal, donc les mesures collectives visant à réduire le nombre et l'importance des épidémies, ainsi que celui des cas isolés, sont celles qui vont permettre une meilleure séparation entre les eaux usées et les eaux de consommation. Ainsi ces pays y compris le Maroc doivent mettre en place des dispositifs de traitement des eaux usées plus performants, des techniques de production d'eau potable efficaces et prévoir des travaux afin de compartimenter les réservoirs d'eaux usées et d'eau potable (aqueducs, digues et conduites étanches). Parfois en situation de déficit d'eau, tous les aliments irrigués avec des eaux souillées sont susceptibles d'être impliqués dans la transmission du VHE (légumes consommés crus et fruits) sans oublier les fruits de mer qui filtrent de grandes quantités d'eau et qui sont particulièrement à risques.

Quel que soit le cas, la meilleure façon de détruire le virus et de cuire l'aliment lorsque cela est possible.

Dans les pays développés, les ressources en eau sont globalement de bonne qualité et ne posent donc pas de problème quant à l'hépatite E. Les cas autochtones d'hépatite E, qui sont toujours sporadiques ou groupés autour d'une même source alimentaire contaminée, sont dans la grande majorité des cas liés à une consommation d'aliments à risques. Ces aliments à risques, sont certaines viandes consommées crues ou mal cuites (porc, sanglier et cerf). Les mesures à mettre en place sont donc celles qui permettraient une baisse de la prévalence du VHE dans les élevages, et une traçabilité du produit fini jusqu'à l'élevage. [35].

VII.1.2. Mesures individuelles :

A côté des mesures générales, la prévention individuelle repose sur l'observance stricte des règles d'hygiène non spécifiques permettant la lutte contre le péril oro-fécal, surtout chez la femme enceinte, il convient donc d'insister sur le lavage des mains après chaque défécation et avant les repas et d'éviter la défécation près des sources d'eaux.

La consommation d'eau du robinet et de boissons contenant des glaçons est à proscrire et à remplacer par l'eau minérale dans les zones d'endémies. De même, la consommation d'aliments non cuits, particulièrement les fruits et les légumes crus non épluchés, est déconseillée. [35]

VII.2.Traitement :

VII.2.1. Mesures non spécifiques :

Les mesures non spécifiques de prise en charge des patients atteints d'hépatite E aiguë ne diffèrent pas de celles de l'hépatite aiguë A. le repos strict et un régime alimentaire particulier ne sont pas nécessaire par contre tout facteur hépatotoxique surajouté doit être proscrit (notamment la prise de paracétamol de corticoïde et d'oestroprogestatifs).

Dans les formes sévères, un traitement par N-acétyl-cystéine (DCI, connu sous le nom commercial d' HIDONAC) intraveineux pendant 72 heures peut être mis en place compte tenu des résultats favorables de ce traitement sur la survie sans transplantation dans les hépatites aiguës graves non liées au paracétamol [36]. Les patients présentant une forme grave doivent être pris en charge dans une unité de soins intensifs et la question de la transplantation hépatique doit être discutée au cas par cas. Chez la femme enceinte, l'effet de l'extraction fœtale sur l'évolution de l'infection maternelle n'a pas été suffisamment étudié [37]

VII.2.2. Traitement antiviral :

Aucun traitement antiviral n'a été évalué par essai contrôlé. Un traitement antiviral semble pourtant nécessaire dans les situations d'infection aiguë grave ou d'infection chronique. Plusieurs cas de traitement efficace par interféron- α et par ribavirine ont été rapportés. La ribavirine semble constituer l'alternative thérapeutique la plus prometteuse en raison de sa bonne tolérance et de son utilisation plus facile. Par ailleurs, il a été montré chez le sujet transplanté que la réduction de dose des immunosuppresseurs, en particulier du tacrolimus (DCI, connu sous le nom commercial d'ADOPOINT) et des corticoïdes, permettait une clairance virale spontanée chez 25 à 30 % des patients. [38.39]

VII.2.2.1. Interféron- α :

Quelques cas de traitement efficace par interféron- α (2a ou 2b) pégylé d'une HVE chronique chez l'immunodéprimé ont été rapportés dans la littérature. Cinq patients transplantés hépatiques ont ainsi été traités (pendant trois à quatre mois, 12 mois pour l'un d'eux) avec l'obtention d'une éradication virale soutenue chez quatre et une rechute chez le cinquième. [40.41]

L'interféron- pégylé hebdomadaire administré pendant trois mois a également permis une éradication virale chez un patient toujours porteur d'une HVE chronique malgré l'arrêt de tous les traitements immunosuppresseurs. Ce patient, transplanté rénal, était en effet en situation d'insuffisance rénale terminale et donc dialysé, et le virus E était toujours détecté trois mois après l'arrêt de ses traitements immunosuppresseurs [42]. Un traitement semblable a également permis une éradication virale définitive (12 mois de recul) chez un patient porteur d'une leucémie à tricholeucocytes par ailleurs non traitée [43].

L'utilisation de l'interféron- α est cependant limitée par le fait qu'il est contre-indiqué après transplantation rénale en raison du risque élevé de rejet aigu, ainsi qu'en cas de cytopénie importante, notamment de thrombopénie.

VII.2.2.2. Ribavirine :

Plusieurs cas de patients immunodéprimés porteurs d'une HVE chronique et traités par ribavirine ont été rapportés dans la littérature. L'efficacité d'un traitement par la ribavirine à 12 mg/kg par jour (soit 600 à 800 mg/j) pendant trois mois d'une HVE chronique chez deux patients immunodéprimés a été rapportée en 2010 par Mallet et al [44]. Le recul insuffisant (respectivement de deux et trois mois après la fin du traitement) ne permettait cependant pas

d'affirmer la clairance virale définitive, mais ces premiers résultats étaient très encourageants puisqu'une normalisation des tests hépatiques était observée après deux semaines seulement de traitement et une négativation de la virémie après quatre semaines, avec une bonne tolérance [44]. Dans la plus large série de Kamar et al [45], six patients transplantés rénaux infectés chroniques par le VHE ont été traités par ribavirine 600 à 800 mg/j pendant trois mois. Quatre ont obtenu une réponse virale soutenue et deux ont rechuté dans les deux mois après l'arrêt du traitement [45]. Un patient infecté par le VIH a également été traité avec succès [46].

En 2014 une étude menée par le CHU de Paris incluant 59 patients greffés atteints d'hépatite E ont été traités par ribavirine dans 13 centres de transplantation [48]. Pour la majorité des patients (46/59), le virus restait indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement. Un traitement plus long est souhaitable chez le patient très immunodéprimé ou quand le virus reste détectable à un mois de traitement. Le seul effet secondaire identifié de la ribavirine est l'anémie, gérée sans difficulté chez la plupart des patients. [47]

L'utilisation de la ribavirine dans les cas d'hépatite E aiguë grave est encore peu documentée [48].

En conclusion, la ribavirine est à l'heure actuelle le traitement le mieux validé dans l'HVE chronique. Une dose de 600 à 800 mg/j en deux prises, adaptée au poids et à la fonction rénale, administrée pendant trois mois, peut être recommandée dans les formes chroniques. Les modalités d'administration dans les hépatites E aiguës graves restent à déterminer.

VII.3. Vaccin :

Deux vaccins à base d'une protéine recombinante du VHE (protéine ORF-2 tronquée) se sont avérés efficaces pour prévenir l'infection par le VHE. Une étude de phase II randomisée a été menée chez 2000 militaires népalais sains, randomisés entre la vaccination et le placebo [49] (trois injections du vaccin recombinant Glaxo-Smith-Kline GSK, société pharmaceutique britannique). Seuls les sujets non immunisés contre le VHE pouvaient être inclus dans l'étude. Pendant la période de suivi de deux ans, 69 cas d'HVE aiguë ont été diagnostiqués, dont 66 dans le groupe placebo. L'efficacité vaccinale était donc de 95 % [49]. Une étude de phase III a été menée en Chine chez 112 000 participants, randomisés entre la vaccination VHE ou le vaccin de l'hépatite B [50] (trois injections du vaccin HEV 239, nommé : Hecolin, développé par : Xiamen Innovax Biotech, société pharmaceutique chinoise). Dans les 12 mois de suivi, 15 cas d'HVE aiguë ont été diagnostiqués, tous dans le groupe placebo. L'efficacité vaccinale était donc de 100 % [50].

Dans ces deux études, la tolérance des vaccins était bonne, mais il reste beaucoup d'obstacle à franchir, ainsi la population cible de cette vaccination reste à définir : voyageurs, femmes en âge de procréer en zone d'endémie, patients transplantés ou candidats à une transplantation d'organe solide, aussi l'efficacité de la vaccination dans la population des sujets immunodéprimés doit être évaluée.

De plus, la durée de l'efficacité vaccinale est inconnue, la durée de suivi ayant été courte dans ces études l'efficacité de ces vaccins dans les pays industrialisés d'Europe et d'Amérique, où seul le génotype 3 est rencontré, reste à démontrer, même si les quatre génotypes viraux appartiennent théoriquement au même sérotype.

Le coût du vaccin sera déterminant : ainsi, si le vaccin est trop onéreux, les habitants des pays en voie de développement ne pourront pas en bénéficier, et seuls les voyageurs internationaux auront la possibilité de se protéger contre le VHE. [68]

Pour le 1^{er} vaccin est en conséquence des faibles bénéfices financiers attendus, les laboratoires GSK ont demandé des aides publiques pour continuer les recherches. A l'heure actuelle, le laboratoire travaille toujours sur ce projet mais ne souhaite évidemment pas communiquer sur ce sujet. [53]

Quant au 2^{ème} vaccin développé par la société chinoise (figure 20) ce dernier a obtenu l'approbation par «the State Food and Drug Administration (SFDA) »en janvier 2012 et a été commercialisé en chine depuis novembre de la même année. [51.52]

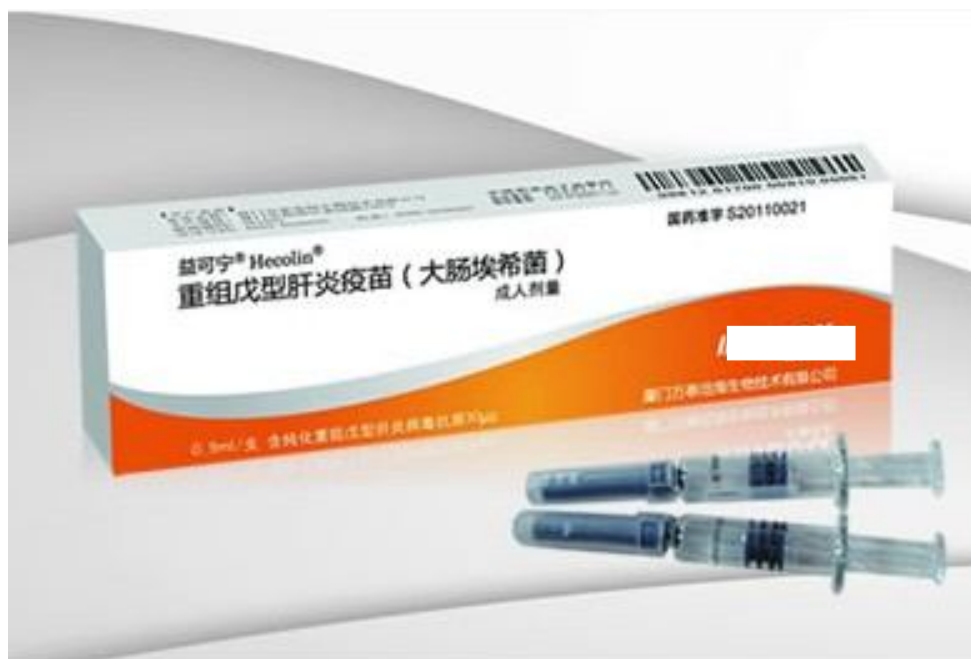


Fig 20 vaccin de l'hépatite E développé par la société chinoise. [81]



Conclusion

VIII. CONCLUSION :

L'hépatite virale E constitue un véritable problème de santé publique dans les pays en voie de développement, malgré sa bénignité dans la majorité des cas, elle met en jeu le pronostic vital maternel et fœtal quand celle-ci atteint la femme enceinte.

En l'absence de traitement spécifique de la phase aiguë, il faut veiller à appliquer les mesures préventives si simples et si peu coûteuses, sur le plan individuel que collectif, tout en commençant par sensibiliser les populations à risque. (Figures 21 et 22)

Si l'attention des chercheurs est plutôt focalisée sur les virus A, B ou C (potentiellement plus dangereux), la recherche sur le VHE est resté relativement confidentielle, sans doute parce que la maladie touche principalement les pays en voie de développement et qu'elle est bénigne dans la majorité des cas.

Cependant l'HVE représente un chantier important pour la recherche scientifique, d'abord en essayant de généraliser le vaccin de la société chinoise ou de trouver d'autres alternatives, et de résoudre la complexité de la physiopathologie de l'HVE chez la femme enceinte pour mieux prévenir les hépatites fulminantes à ce stade.



Fig 21 et 22 campagne de sensibilisation menée en TCHAD en 2009 par l'université de BARCELONE sur les risques de l'HVE. [83]



Résumés

RESUME

Titre : Hépatite virale E actualités épidémiologiques diagnostiques et thérapeutiques au Maroc et dans le monde.

Auteur : ILOUGHMANE ZAKARIA

Rapporteur : Pr EL HAMZAOUI SAKINA

Mots clés : Femme enceinte, Hépatite fulminante, Hépatite virale E, Orofécal, Vaccin

L'HVE est la dernière des hépatites virales, dont l'atteinte du foie est exclusive, à être découverte en 1983 par BALAYAN, elle est due à un virus non enveloppé à ARN monocaténaire, de la famille des *hepeviridae*, genre *hepevirus*, dont il est le seul représentant, divisé en 5 génotypes dont le 5^{ème} est strictement aviaire.

Le réservoir du virus est humain en zone d'endémie et le mode principal de transmission est orofécal alors que la transmission interhumaine est très occasionnelle contrairement à l'HVA, ainsi sa répartition épidémiologique est celle des autres maladies liées au péril fécal : endémo-épidémique dans les pays démunis et sporadique dans ceux développés.

La présentation clinique habituelle est une hépatite aigue, spontanément résolutive, bénigne dans la majorité des cas, les formes fulminantes sont constatées essentiellement chez les femmes enceintes et le passage à la chronicité est strictement l'apanage des sujets immunodéprimés. Le diagnostic biologique direct se fait par RT-PCR à la recherche du génome viral dans les selles ou le sérum alors que celui indirect vise à détecter les IgM et les IgG à différents stades de l'infection.

Le traitement de l'HVE est symptomatique, la ribavirine est l'interféron- α sont réservés aux formes chronique chez les immunodéprimées et aux formes aigues graves, la prophylaxie repose sur l'observance stricte des règles d'hygiène et le seul vaccin disponibles à l'instant est commercialisé uniquement en chine.

ABSTRACT

Title : Hepatitis E epidemiological diagnostical and therapeutical actualities in Morrocco and over the world.

Author : ILOUGHLMANE ZAKARIA

Protractor : Pr EL HAMZAOUI SAKINA

Keywords : Pregnenacy, Hepatitis E, Fulminant hepatitis, Fecal-orale, Vaccine

The HEV is the last hepatitis to be discovered in 1983 by BALAYAN, it is a small, non-enveloped virus with icosahedral symmetry, whose genome is formed by a single RNA, it is classified into the family of Hepeviridae, genus Hepevirus as its sole member, seperated into five genotypes in which the fifth is avian.

The hepatitis E can be presented in two forms, as outbreaks in developing countries or as sporadic events in developed ones. The main transmission route is the fecal- oral route, responsible for most of the epidemic outbreaks.

The clinical course is generally an acute hepatitis which in some cases may require hospitalization, chronic hepatitis E is observed only with immunocompromised patients, and fulminant hepatitis with pregnant women. The diagnosis of this disease is based in the detection of anti-HEV IgG and IgM in blood serum, however, the method that best confirms the diagnosis is the RT-PCR, which detects HEV RNA in blood serum and also provides the genotype.

There is no specific antiviral drug for hepatitis E, but satisfactory results have been observed in some patients, with chronic and sever acute forms, treated with pegylated interferon alfa2a and/or ribavirin.

Prevention in endemic areas is based on the implementation of appropriate hygiene and sanitary measures to avoid fecal-oral transmission and the only vaccine for VHE is aviable in china.

ملخص

العنوان : التهاب الكبد الفيروسي هـ المستجبات الوبائية التشخيصية والعلاجية
في المغرب وفي باقي العالم

من طرف: إغمان زكرياء

المشرف: د. الحمزاوي سكيئة

الكلمات الأساسية: التهاب الكبد الفيروسي هـ، المرأة الحامل، التهاب مداهم للكبد، من البراز
إلى الفم، لقاح التهاب الكبد هـ

يعتبر التهاب الكبد الفيروسي هـ آخر الالتهابات الكبدية التي تم التعرف عليها، والتي
تصيب حصريا الكبد، سنة 1983 من طرف " بالايان"، وهو راجع إلى فيروس غير مغلف مكون
من خبيط واحد من الحمض الريبي النووي، من أسرة "إبيفيريدا" نوع "إبيفيروس"، منقسم
إلى 5 أنماط جينية، خامسها خاص فقط بالطيور.

يعتبر الإنسان الخزان الأساسي للفيروس وينتقل هذا الفيروس إلى الإنسان عن طريق
الفم بواسطة المأكول والمشرب الملوثن بالبراز فعادة يكون سبب العدوى مياه الشرب الملوثة
بمياه الصرف الصحي، وينتشر في الدول النامية بشكل وبائي وعلى عكسها بحالات متقطعة
في الدول المتقدمة.

يسبب الفيروس هـ التهاباً كبدياً حاداً يزول تلقائياً في غالبية الأوقات، الحالات المزمنة
محصورة عند الأشخاص الذين يعانون من نقص في المناعة، أما الالتهابات الكبدية المداهمة
فسجلت لدى النساء الحوامل خصوصا. يشخص المرض عن طريق فحص الدم واكتشاف
الأجسام المضادة للفيروس والبحث عن الجينوم الفيروسي بالنسخ العكسي وتفاعل البلمرة
المتسلسل في الدم او البراز.

لا يوجد علاج خاص بهذا المرض، يمكن اللجوء إلى "الريبافيرين" أو "الأنترافرون ألفا"
في الحالات المزمنة او الحالات الحادة الخطرة، وتبقى الوقاية خيرا من العلاج وذلك بتوعية
الساكنة المهتدة وتحسيسها والاهتمام بالنظافة الشخصية، أما اللقاح الوحيد الذي تم التوصل إليه
فهو متوفر فقط في الصين.



Bibliographie

- [1] .Organisation mondiale de la santé. Hépatite E information pharmaceutique.1993;7(3):1.
- [2] **Pillot J. Le virus de l'hépatite E.** Cour de microbiologie tropicale. 1996;3:5-6.
- [3] **Deloincer B, Levequef E, Crance L.** Epidémiologie de l'hépatite virale A. Gastroentérol Clin Biol. 1994;18(1):354-361.
- [4] **Teyssour I, Buisson Y, Van Cuyck-Gandre B. Hépatite E.** Encycl Méd Chir, Hépatologie.1997;7(15) :3-55.
- [5] **Bouwknegt M, Rutjes SA, Reusken CB, Stockhofe-Zurwieden N, Frankena K.** The course of Hepatitis E virus infection in pigs after contact-infection and intravenous inoculation. Vet Res. 2009;44:15-17.
- [6] **Bradley D, Andjaparidze A, Cook EH, Mc Caustland K, Balayan M, Stetler H, et al.** etiological agent of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. J Gen Virol. 1988;69:731-738.
- [7] **Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE.** Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the fulllength viral genome Virology .1991;185:120-131.
- [8] **Emerson SU, Clemente-Casares P, Moiduddin N, Arankalle VA, Torian U, Purcell RH.** Putative neutralization epitopes and broad cross genotype neutralization of hepatitis E virus confirmed by a quantitative cell-culture assay. J Gen Virol. 2006;87:697-704.

- [9] **Graff J, Torian U, Nguyen H, Emerson SU** .A bicistronic subgenomic mRNA encodes both the ORF2 and ORF3 proteins of hepatitis E virus. *J Virol*. 2006;80:5919-5926.
- [10] **Péron JM, Danjoux M, Kamar N, Missouri R, Poirson H, Vinel JP** . Liver histology in patients with sporadic acute hepatitis E: a study of 11 patients from South-West France. *Virchows Arch*. 2007;450:405-410.
- [11] **Van Regenmortel MH, Fauquet CM, Bishop DHL** .Virus Taxonomy 7 th report. Academic Press.2002;1:5-6.
- [12] **Péron JM, Mansuy JM, Poirson H, Bureau C, Dupuis E, Alric L, et al** . Hepatitis E is an autochthonous disease in industrialized countries:analysis of 23 patients in South-West France over a 13-month period and comparison with hepatitis A. *Gastroenterol Clin Biol* .2006;30:757-762.
- [13] **Péron JM, Mansuy JM, Izopet J, Vinel JP** . Une hépatite émergente : l'hépatite E. *Cahiers Santé*. Octobre 2006;16(4) :30-41.
- [14] **Purcell RH, Emerson SU** .Hepatitis E : An emerging awareness of an old disease. *Journal of Hepatology*. 2008;48:494–503.
- [15] **Grandadam M, Tebbal S, Caron M, Siriwardana M, Larouzé B, Koeck JL, et al** . Evidence for hepatitis E virus quasispecies. *J Gen Virol*. 2004;85:3189-3194.
- [16] Agence française de sécurité sanitaire des aliments.Bilan des connaissances relatives aux virus transmissible à l'Homme par voie orale. 2007;3(2):1-4.

- [17] **Péron JM, Mansuy JM**, Hépatite virale E. *Encycl Méd Chir, Hépatologie*. 2009;7(15):3-55.
- [18] **Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Peron JM, Guitard J**. **Hepatitis E virus and chronic hepatitis** in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*.2008;358:7-811.
- [19] **Takahashi M, Tanaka T, Azuma M, Kusano E, Aikawa T, Shibayam T,et al** . Prolonged fecal shedding of hepatitis E virus during sporadic acute hepatitis E: evaluation of infectivity of HEV in fecal specimens in a cell culture system. *J Clin Microbiol*. 2007;45:3671–3679.
- [20] **Balayan MS** .Epidemiology of hepatitis E virus infection. *J Viral Hepatologie*. 1997;4:155-165.
- [21] **Bouwknegt M, Rutjes SA, Reusken CB, Stockhofe-Zurwieden N, Frankena K, De Jong MC**. The course of Hepatitis E virus infection in pigs after contact-infection and intravenous inoculation. *Vet Res*. 2009;44:5-7.
- [22] **Huang R, Li D, Wei S, Li Q, Yuan X, Geng L,et al**. Cell culture of sporadic hepatitis E virus in China. *Clin Diag Lab Immunol*. 1999;6:729-733.
- [23] **Schlauder G, Dawson G, Kwo PY, Knigge M, Smalley DL, Rosenblatt JE, et al**. The sequence and phylogenetic analysis of a novel hepatitis E virus isolated from a patient with acute hepatitis reported in the United States. *Gen Tirol*. 1998;79 447-456.

- [24] **Chaouat G, Moussa M, Maldonado J, Menu E** .La barrière placentaire. *Revue Française des Laboratoires*. 2003;353:21-28.
- [25] **Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C**. Transfusion associated hepatitis E in France. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:648-9.
- [26] **Smith J. Hindman S. Fleis M. Judelson R. Engender S**. Foodborne hepatitis A infection a report of two urban restaurant-associated outbreaks. *Am Epidemiol*. 1977;105:157-162.
- [27] **Nicand E, Bigaillon C, Tessé S**. Hépatite E : données de surveillance des cas humains. *BEH* .25 Août 2009;1:31-32.
- [28] **Assarehzadegan MA, Shakerinejad G, Amini A, Rahim Rezaee SA**. Seroprevalence of hepatitis E virus in blood donors in Khuzestan Province, Southwest Iran. *Int J Infect Dis*. 2008;12:387-390.
- [29] **Poovorawan Y, Theamboonlers A, Chumdermpadet S. Komolmit P**. Prevalence of hepatitis E virus infection Thailand. *Annals of tropical Medicine and Parasitology* .1996;90:189-196.
- [30] **Pavio N, Lunazzi A, Barnaud E, Bouquet J, Rogée S**. Hépatite E : Nouvelles connaissances du côté animal. *Bull Epidemiol Hebd*. 14 Sept 2010 ; Hors-série: 19-21.
- [31] **Bonnet N. Kamar b, J. Izopetc, L** . Alric a. L'hépatite virale E : une maladie émergente. *La Revue de médecine interne*. 2012;33:320–322.

- [32] **Patra S, Kumar A**, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med.* 2007;147:28-33.
- [33] **Ekta G, Priyanka P, Shivani P, Manoj K** ,Sharma b. Role of hepatitis E virus antigen in confirming active viral replication in patients with acute viral hepatitis E infection. *Journal of Clinical Virology.*2013;58:374–377.
- [34] **Grangeot-Keros L** .L'avidité des IgG : implication en infectiologie. *Immuno anal Biol Spec.* 2001;16:87-91.
- [35] **Thomassin N**. l'hépatite virale E nouveautés depuis l'an 2000 [Thèse]. Nancy : Université Henri Poincare Faculté de Pharmacie ; mars 2011.71-74p.
- [36] **Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM**. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in earlystage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009;137:856–64.
- [37] **Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT**. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008;28:1190–9.
- [38] **Kamar N, Abravanel F, Selves J, Garrouste C, Esposito L, Lavayssiere L**. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis E virus infection after organ transplantation. *Gastroenterology.* 2010;89:353–60.

- [39] **Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al.** Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011;140:1481–9.
- [40] **Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, van den Berg AP, Porte RJ, Niesters HG.** Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon-alpha-2b. *Liver Transpl*. 2010;16:474–7.
- [41] **Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al.** Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis*. 2010;50:30–3.
- [42] **Kamar N, Abravanel F, Garrouste C, Cardeau-Desangles I, Mansuy JM, Weclawiak H, et al.** Three-month pegylated interferon-alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2792–5.
- [43] **Alric L, Bonnet D, Laurent G, Kamar N, Izopet J.** Chronic hepatitis E virus infection: successful virologic response to pegylated interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* .2010;20(153):135–6.
- [44] **Mallet V, Nicand E, Sultanik P, Chakvetadze C, Tesse S, Thervet E, et al.** Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med*. 2010;20(153):85–9.

- [45] **Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, Esposito L, et al.** Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis e virus infection. *Gastroenterology*. 2010;139:1612–8.
- [46] Dalton HR, Keane FE, Bendall R, Mathew J, Ijaz S. Treatment of chronic hepatitis E in a patient with HIV infection. *Ann Intern Med* .2011;155: 479–80.
- [47] **Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al.** Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1111-20.
- [48] **Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P.** Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol*. 2011;52:60–2.
- [49] **Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen Jr MP, Thapa GB, Thapa N, et al.** Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2007;356:895–903.
- [50] **Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, et al.** Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376: 895–902.
- [51] **Park L, Routh B.** Hepatitis E vaccine debuts. *Nature*.2012;7422, 21–22.

- [52] **María A, Beatriz S, María L.** Hepatitis E: An emerging disease. *Infection, Genetics and Evolution.* 2014;22:40–59.
- [53] **Thomassin N.** l'hépatite virale E : nouveautés depuis l'an 2000 [Thèse]. Nancy : Université Henri Poincaré Faculté de Pharmacie ; mars 2011.58p.
- [54] **Aamoum N, Baghdad H, Boutayeb N, Benchemsi A.** Séroprévalence de l'hépatite E à Casablanca .*Médecine et maladies infectieuses.* 2004;34:491-492.
- [55] **Lahlou L, Bouaiti E, Sbai K, Kessouati J, Razine R, Mrabet M.** Séroprévalence des anticorps anti-hépatite virale E (HVE) à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, Maroc. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* Septembre 2014; 62 Suppl 5:S232.
- [56] <http://www.uvmt.org/Formation/10/Cadre.htm>
- [57] <http://fr.slideshare.net/odeckmyn/thibault-vha-vhe-virus-et-marqueurs-1-presentation>
- [58] http://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9patite_E
- [59] http://www.virology.wisc.edu/virusworld/PS10/hev_Hepatitis_E.jpg
- [60] <http://slideplayer.fr/slide/495920/>
- [61] <http://www.microbes-edu.org/etudiant/hepatiteE.html>
- [62] http://www.tahiti-infos.com/Nettoyer-le-Gange-devenu-un-immense-egout-defi-d-ampleur-pour-Modi_a105851.html

- [63] http://www.la-croix.com/Religion/Actualite/En-Inde-plusieurs-millions-de-pelerins-convergent-sur-les-rives-du-Gange-_NG_-2013-02-10-909569
- [64] http://chirurgie.edimark.fr/phototheque/galeriedetail.php?id_galerie=1535
- [65] http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/App-Digest/anapath-hepatites/cours/zoom/zoomfoie6.htm
- [66] http://rms.medhyg.ch/article_p.php?ID_ARTICLE=RMS_396_1594
- [67] <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/dosages/D3.html>
- [68] Bonnet N, Kamar J, Izopet L, Alric A. L'hépatite virale E : une maladie émergente. *La Revue de médecine interne*.2012;33:328–334.
- [69] **Alric L, Bonnet D, Beynes-Rauzy O, Izopet J, Kamar N.** Definitive clearance of a chronic hepatitis E virus infection with ribavirin treatment. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1562–3.
- [70] **Nicand E, Bigaillon C, Tesse' S.** Hépatite E : maladie émergente. *Pathol Biol*. 2009;57(2):203.
- [71] **Hannachi N, Hidar S, Harrabi I, Mhalla S, Marzouk M, Ghzel H, et al.** Séroprévalence et facteurs de risque de l'hépatite virale E chez la femme enceinte dans le centre tunisien. *Pathol Biol*. 2009;59(5) :115-118.
- [72] **Lu Y, Jun W, Yanlin C, Chaoyang D.** Colorimetric detection of hepatitis E virus based on reverse transcription loop mediated isothermal amplification (RT-LAMP) assay .*J of Viro Methods*. 2014;197(4):29–33.

- [73] **Renoua C, Nicand E, Pariente A, Cadranel JF, Pavio N.** Quand rechercher et comment diagnostiquer une hépatite E autochtone. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33 Suppl 2:S27-35.
- [74] **Bedoussa A, Fontaine H, Paul S, Denis F, Maniez M, Buisson Y.** Formation biologie medicale : virus des hépatites A et E. Paris : Egoprim ; decembre 1999. p.51-52.
- [75] **Bedoussa A, Fontaine H, Paul S, Denis F, Maniez M, Buisson Y.** Formation biologie medicale : virus des hépatites A et E. Paris :Egoprim ; decembre 1999. p.49.
- [76] **Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, Kuroda K, Arakawa Y, Takahashi K, et al.** Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepato Res.* 2007;37:113–20.
- [77] **Rezig D, Ouneissa R, Mhiri L, Mejri S, Haddad-Boubaker S, Ben Alaya N, et al.** Séroprévalences des infections à hépatite A et E en Tunisie. *Pathologie Biologie.* 2008;56:148-153.
- [78] **Elhattab N, Benkirane S, Habzi A.** Hépatites virales gravidique : conséquences anténatales et postnatales Service de néonatalogie et réanimation pédiatrique Hôpital d'enfant Casablanca [en ligne] .2012 [consulté le 1/03/2015]. Disponible sur <http://www.santemaghreb.com/maroc/mop37.pdf>
- [79] **Robotis N. Vassilaki L.** Reference Module in Biomedical Sciences. *Viral Hepatitis.* 2014;33:1-5.
- [80] <http://www.cnrvha-vhe.org/?cat=7>
- [81] <http://www.innovax.cn/en/index.aspx>
- [82] <http://www.epicentre.msf.org/epidemie-hepatite-e-camp-yida>
- [83] <http://www.ubiowater.org/fr/category/projects/projete-txad/>

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - < وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم 105

سنة : 2015

**إلتهاب الكبد الفيروسي هـ
المستجدات الوبائية التشخيصية والعلاجية
في المغرب وباقي العالم**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: زكرياء الغمان

المزاد في: 26 شتنبر 1989 بمراكش

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : التهاب الكبد هـ - التهاب مداهم - المرأة الحامل - من البراز إلى الفم -
لقاح التهاب الكبد هـ.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: عبد القادر لعثيريس

أستاذ في الصيدلة الغالبية